DEUTSCHES

ARCHIV FÜR KLINISCHE MEDICIN.

SONDERABDRUCK.

[illegible] Verfasser

[illegible] · /X 95.

XXVII.

Ueber die Entstehung der Carcinome.

Beitrag von

Dr. A. Notthafft,

Freiherr von Weissenstein, vormals I. Assistenten am pathologischen Institut in Würzburg.

(Mit 5 Abbildungen im Text.)

Professor Dr. *Ribbert* hat in zwei sehr Aufsehen erregenden Arbeiten [1]) und dann später noch einmal in der „Münchener medicinischen Wochenschrift“ [2]) und in der „Deutschen medicinischen Wochenschrift“ [3]) den Nachweis zu bringen versucht, dass das Carcinom nicht durch primäre Epithelwucherung, sondern durch primäre Bindegewebswucherung entstände. Um seine eigenen Worte zu gebrauchen: „Die Entwicklung eines Carcinoms der äusseren Haut wird eingeleitet durch *lebhafte Proliferationsprocesse im Bindegewebe*, welche zur Bildung einer subepithelialen, mehr oder weniger dicken Schicht ‚zelliger Infiltration‘ führen. Gleichzeitig erfolgt eine Verdickung des darüber gelegenen Epithels, welches aber zunächst *noch keine Wachsthumserscheinungen zeigt, die zu einem Ueberschreiten seiner unteren Grenze führten.* Die Verlängerung der Epithelzapfen beruht auf der infolge der bindegewebigen Wucherungsprocesse eintretenden Erhöhung der Papillen. Die Metatasirung des Epithels in das Bindegewebe kommt nicht durch sein Vordringen in die Tiefe zu Stande, sondern dadurch, *dass die Bindegewebszellen in die Epithelzapfen hineinwandern und hineinwuchern und die Zellen derselben auseinanderdrängen und isoliren.* Von den *so zwischen die Bestandtheile des neugebildeten Bindegewebes gelangten Epi-*

1) Virchow's Archiv. Bd. CXXXV. S. 433, und Centralblatt für pathol. Anatomie und allgem. Pathologie. Bd. V. Nr. 16.

2) Münchener med. Wochenschrift. 1894. Nr. 17.

3) Deutsche med. Wochenschrift. 1895. Nr. 1—4.

thelzellen geht die eigentliche Krebsentwicklung au indem sie Alveolen bilden und strangförmig tiefer in das Gewel hineinwachsen. Dabei ordnen sie sich entweder völlig geschlossen a oder so, dass sie einzeln neben und hinter einander in die Spalte der Bindesubstanz vordringen und die Bestandtheile de selben, Fasern und Zellen, zwischen sich einschliesse Vermehren sie sich dann in solchen Abschnitten weiter, so könn sie abgegrenzte Alveolen bilden, in denen aber zwischen den Ep thelzellen noch die eingeschlossenen Theile des Bind gewebes wahrnehmbar bleiben."

Bei dem grossen Ansehen, welches Ribbert in der wissenscha lichen Welt geniesst, konnte es nicht ausbleiben, dass die neue Er deckung (oder richtiger gesagt: Neuentdeckung), welche sämmtlic gegenwärtig beliebten Theorien über Carcinomentwicklung über d Haufen zu werfen geeignet erschien, das mächtigste Aufsehen erreg Dass sich bisher so wenig Stimmen gefunden, welche, gestützt a neuere Untersuchungen, sich gegen Ribbert geäussert hätten, dür nicht auffällig mehr sein, wenn man bedenkt, wie ungeheuer selt ein gerade beginnendes Carcinom in die Hände des Patholog kommt, vom Chirurgen ganz zu schweigen.

Der Zufall spielte mir nun im Monat März dieses Jahres d gerade beginnende Carcinome in die Hände. Die mikroskopische Unt suchung schien mir so wichtige Resultate zu ergeben, dass ich d Fälle im Folgenden veröffentlichen will.

A. Eigene Fälle und Beobachtungen.

I. Fall.

Das Präparat, ein beginnendes Carcinom der Harnblase, stam von der Leiche eines an Gehirnblutung gestorbenen Mannes. Abgeseh von dem cerebralen Herde fanden sich senile Veränderungen in d verschiedensten Organen; sie waren jedoch alle so unwichtig, d ich recht gut von der Mittheilung eines ausführlicheren Sectionspro kolles Abstand nehmen zu können glaube. Ich will nur ausdrückl hervorheben, dass mit Ausnahme der Blasenveränderung sich nirge ein Neoplasma im Körper fand.

Makroskopischer Befund der Harnblase: Im Fund vesicae nächst den Einmündungsstellen der beiden Uretheren zei sich eine Rauhigkeit der Schleimhaut, deren Längsdurchmesser $^3/_4$ C betrug und der Frontalaxe des Körpers entsprach, während der dar senkrechte Breitendurchmesser $^1/_2$ Cm. erreichte. Die Rauhigkeit w nicht über das Niveau der anderen Blasenschleimhaut erhaben, zei

keine Differenzen zu der letzteren in Farbe und Consistenz, kurz, sie bot so gut wie gar keinen Anhaltspunkt, um makroskopisch die Diagnose auf beginnendes Carcinom stellen zu können. Sonst war die ganze Blase normal; ebenso die Prostata.

Aus Neugierde, zu erfahren, was das Ding eigentlich sei, ob es vielleicht gar ein werdendes Carcinom wäre, schnitt ich die rauhe Stelle aus dem Zusammenhange mit der übrigen Blase heraus, härtete sie in Alkohol und zerlegte sie, nachdem sie in Paraffin eingebettet worden war, mit dem Jung'schen Mikrotom im Schnitte. Die letzteren wurden in Hämatoxylin-Eosin und nach der Methode van Gieson's gefärbt. Auch Prostatastückchen wurden in gleicher Weise behandelt.

Mikroskopische Untersuchung: Der erste Blick ins Mikroskop lehrte, dass man es wirklich mit einem Carcinom, und zwar

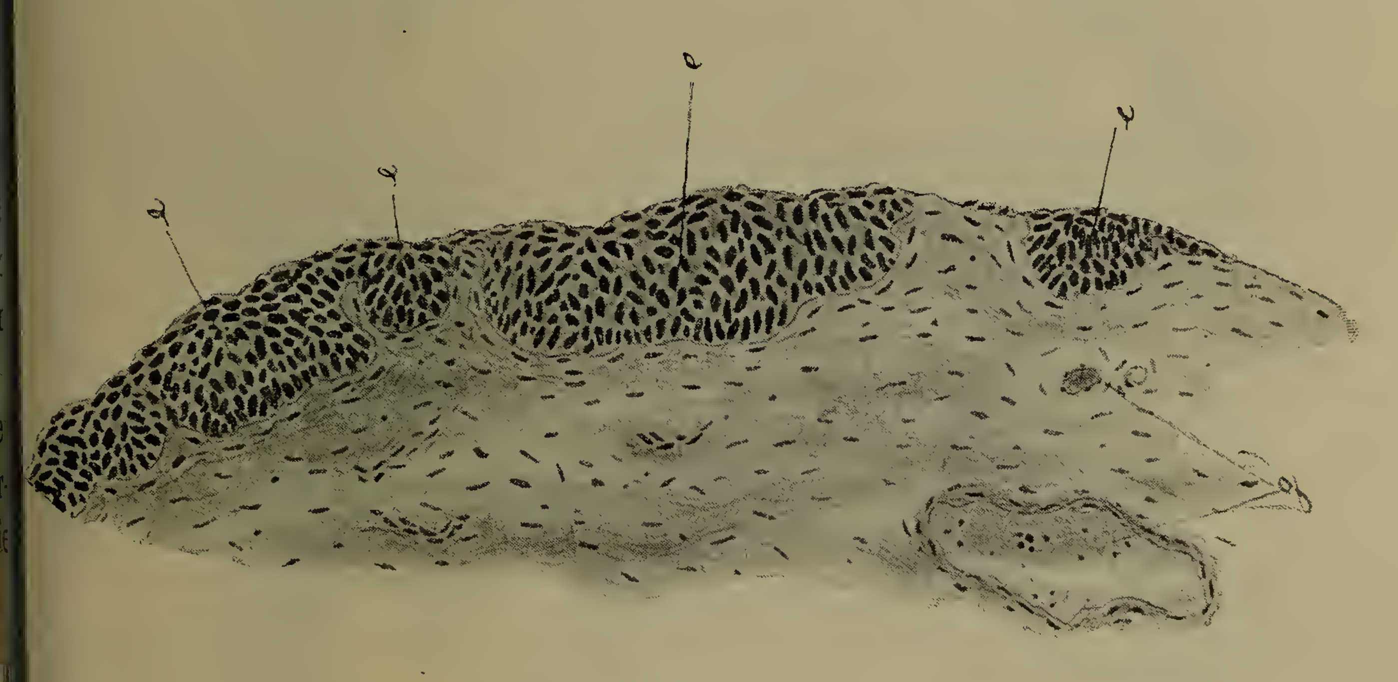


Fig. 1.
Die Erklärung der Abbildungen siehe am Schlusse der Arbeit.

nit den allerersten Stadien eines solchen, zu thun hatte, eine Diagnose, velche von Herrn Hofrath v. Rindfleisch bestiätigt wurde. Die Deails der Untersuchung sind folgende: Zunächst fällt eine Verbreiterung er Epithelschicht der Schleimhaut auf. Diese Verbreiterung ist jedoch eine gleichmässige, sondern an einzelnen Stellen im ausgedehntesten laasse vorhanden, an anderen gar nicht. Von dem normal geschichten Schleimhautepithel (an vielen Stellen ist dasselbe auch abgeossen [Fig. 1 u. 2]) gehen Ausbuchtungen desselben in die Tiefe, elche statt der normal vorkommenden 4—5 Epithelzellen dicken Lage ine solche von 10, ja 20 und 30 Epithelzellen besitzen. Letztere nd in ihrer Form von den Epithelien der nicht gewucherten Stellen icht wesentlich verschieden, sind meist in die Länge gezogene spindellenähnliche, oder cylindrische oder abgeplattete Gebilde, welche

einen grossen, fast bläschenförmigen Kern besitzen. Bei genauerem Zusehen gewahrt man jedoch Bilder, in welchen sich der Charakter des beginnenden Neoplasmas auch hier schon deutlicher ausspricht. Die Kerne färben sich nämlich in den tieferen Lagen dieser Epitheleinsenkungen intensiv dunkel mit Hämatoxylin, das Chromatingerüst ist nicht so netzförmig angeordnet wie in den normalen Blasenepithelzellen, sondern es finden sich neben dem Chromatingerüst im Kernplasma suspendirt unzählige feinst vertheilte, sich durch Hämatoxylin ebenfalls färbende feine Körnchen; die Kernformen zeigen endlich eine grosse Variabilität, vom einfach ovalen bis zum leukocytenförmig gelappten, von kleinen bis zu sehr grossen Verhältnissen. Die oberste

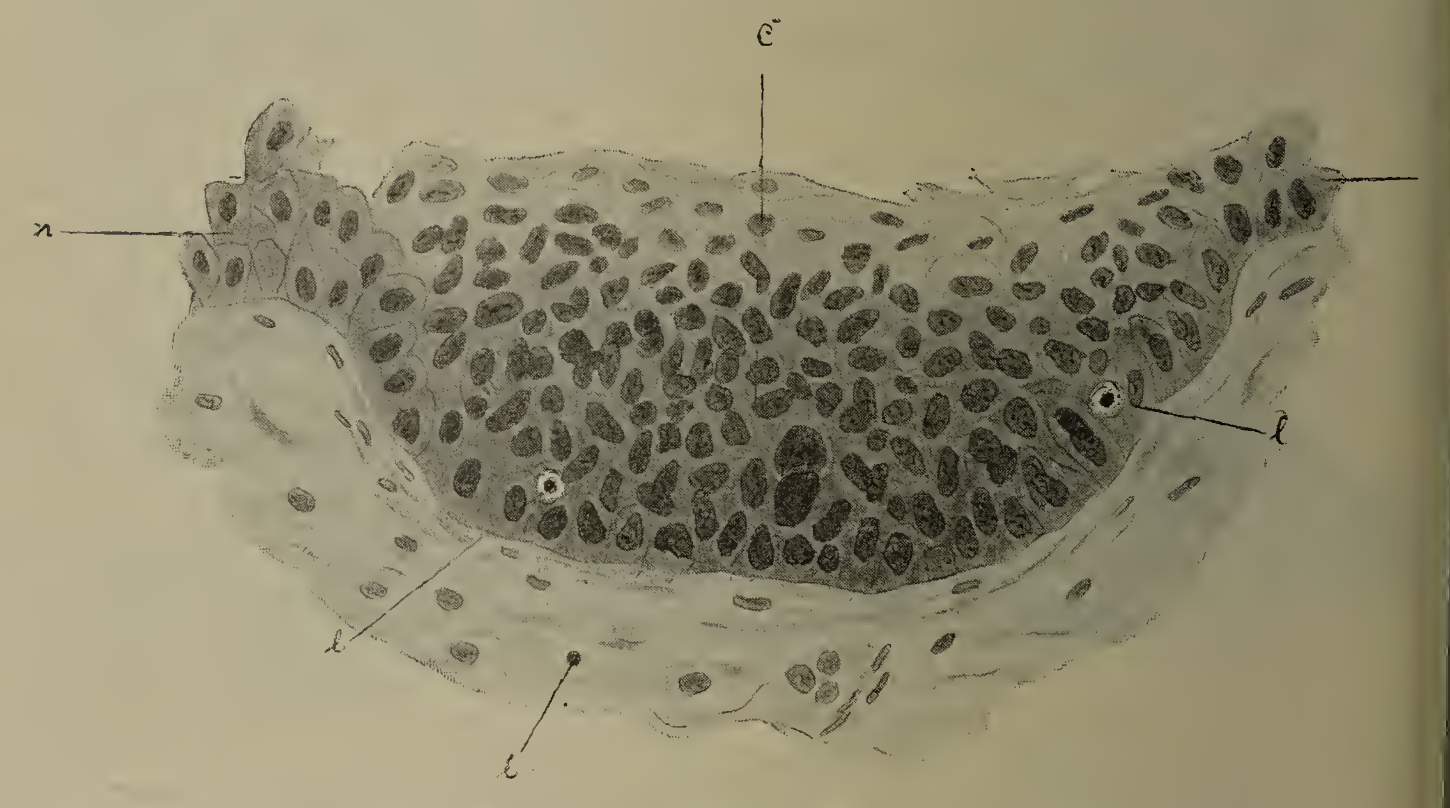


Fig. 2.

Zelllage gegen das Blasenlumen zu besteht meist nur aus platten Zellen. Das Zellvolumen nimmt von der Tiefe nach der Höhe zu continuirlich ab, desgleichen die Färbbarkeit der Kerne. In den obersten Schichten sehen daher die Zellen ganz verkümmert aus, ihre Kerne sind klein und nur schwach gefärbt. Der Erkrankungsprocess hat also vielleicht von der mittleren Schicht der Epithelien seinen Ausgang genommen. Am Rande der Neubildungen sind diese Epithelwucherungen klein, die Zwischenräume zwischen denselben grösser, weiter vom Rande entfernt finden sich grössere Epithelbeete, welche vielleicht in ihrer guirlandenartigen Abgrenzung gegen das darunter gelegene Bindegewebe noch ihre Entstehung aus einzelnen zusammengewachsenen Knötchen verrathen. In den am weitesten vorgeschrittenen centralen Stellen der Geschwulst treten nun auch von ihrem Mutterboden ab-

geschnittene, in der Submucosa gelegene Epithelzellenhaufen auf, bald mehr rund, bald in Strängen, Bilder, wie man sie eben bei Carcinomen zu sehen gewohnt ist (Fig. 3). Da und dort lässt sich noch der directe Zusammenhang eines solchen „Krebszapfens“ mit dem Schleimhautepithel nachweisen. Vielfach sind, wohl infolge der Behandlungsmethoden, die centralen Theile der Krebsnester ausgefallen;

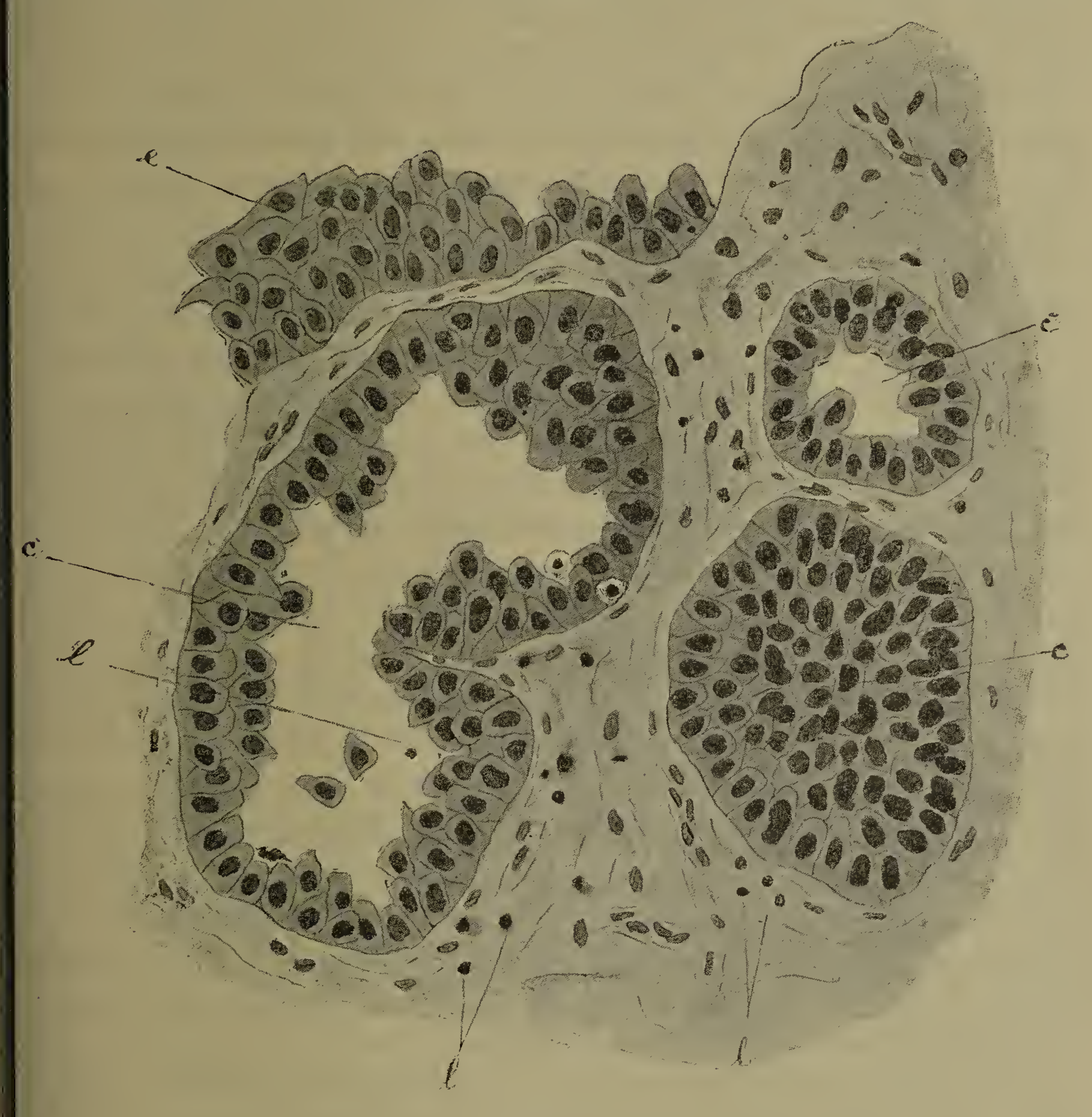


Fig. 3.

hier und da enthalten dieselben krümelige, sich mit Hämatoxylin rothbräunlich färbende Massen, vermengt mit den Resten zertrümmerter Kerne. Die Zellformen gleichen den oben beschriebenen der kleinen Epitheleinsenkungen, nur die abgeplatteten Formen fehlen vollständig. Zwischen den Epithelzellen kommen vereinzelte intensiv dunkel sich färbende, von hellem Hof umgebene Leukocytenkerne vor (Fig. 2), in verhältnissmässig grösster Anzahl noch in den grössten Knoten. Binde-

gewebszellen finden sich nirgends in diesen Epithellagern (Fig. 3).

Die Grenzen gegen das Bindegewebe sind von den Epithelzellen überall streng eingehalten. Das erstere schliesst sich mit scharfer Grenze von den letzteren ab. Nicht nur, dass von einem Hineinwachsen der Bindegewebszellen zwischen die Epithelknoten keine Rede sein kann, man gewinnt sogar den Eindruck, dass die vordringenden Geschwulstknoten, die Lamellen des Bindegewebes geschlossen vor sich hertreibend, dieselben comprimiren. Die Bindegewebszellkerne liegen hier näher beisammen und haben eine schmälere Form angenommen; die Fasern bilden regelrechte concentrische Lagen um den Buckel des andringenden Epithelzapfens (Fig. 2). Diese Verhältnisse sind am klarsten in der Nachbarschaft der kleinsten Knoten, wie denn gerade an diesen kleinen Knoten der Charakter der primären Epithelwucherung sich am schlagendsten zeigt. Zwischen den Knoten erreicht nun wohl das Bindegewebe die Oberfläche; aber nichts erinnert an eine Wucherung desselben, sondern seine oberste Lage bildet eine ganze ebene Tafel, auf welche sich das noch nicht veränderte Schleimhautepithel legt. Die Submucosa ist sowohl unter den normalen Partien, wie unter den Epithelzellen von gleicher Dicke. Nur an den Stellen der ältesten, grössten Krebsknoten zeigt sie sich verbreitert, eine Volumenszunahme, welche wohl vor Allem durch die hier eingelagerten grossen Krebsknoten hervorgerufen wird. Nur in dieser Gegend finden sich kleinzellige Infiltrationen, wenn auch in sehr geringer Menge. Da, wo der carcinomatöse Process beginnt, fehlt jede kleinzellige Infiltration vollständig. Ein paar gelegentlich sich findende Leukocyten kann man doch keine „kleinzellige Infiltration“ heissen. Der Zellreichthum der obersten epithelbenachbarten Bindegewebslager ist kein grösserer als derjenige der tieferen Schichten. Von Gefässneubildung oder Gefässreichthum kann keine Rede sein.

Unter der Submucosa finden sich die Muskellager weder entzündlich, noch carcinomatös verändert. — Die Prostata zeigte normales Verhalten.

Die kritische Betrachtung des geschilderten Befundes stellt zunächst als zweifellos fest, dass wir es mit einem Carcinom der Blase zu thun haben, welches seinen Ausgang vom Epithel der Blasenschleimhaut nimmt, jener Form der Blasenkrebse, welche Albarran[1]) als „Epithelioma carcinoide“ von den übrigen krebsigen Geschwülsten der

1) Les tumeurs de la vesie. Paris 1892.

Blase trennt. Fürs Zweite haben wir es mit einem gerade beginnenden Neoplasma, mit einer Neubildung in ihren allerersten Anfängen zu thun. Gerade die allerersten Erscheinungen muss aber ein Carcinom zeigen, wenn man wirklich mit Sicherheit darüber eine Entscheidung gewinnen will, ob man es mit einer primären Epithel- oder einer primären Bindegewebsaffection hierbei zu thun hat. In einem späteren Stadium kann eine Gewebegattung die andere in Mitleidenschaft ziehen, so dass man dann allerdings zu Debatten und Untersuchungen darüber gelangen kann, was da schiebt und was geschoben wird.

Wenn nun die Ribbert'sche Ansicht zu Recht bestehen soll, so musste man im vorliegenden Falle ein Prävaliren der Bindegewebsveränderungen über diejenigen des Epithels erwarten. Es müssten sich die von Ribbert geschilderten Wucherungen des Bindegewebes und vor Allem die subepitheliale Schicht „zelliger Infiltration" zeigen. Aber hiervon ist nicht das Geringste zu sehen (Fig. 1 u. 2). Nur das Epithel zeigt Proliferationsvorgänge, indem es zapfen- und schlauchförmig in die Unterlage hineinwächst; die letztere verhält sich vollkommen passiv, sie weicht einfach aus, ihre Lamellen werden an einander gedrückt und die Grenzen von Epithel- und Bindegewebe bleiben überall scharf ausgeprägt. In späteren Stadien mögen bei Carcinomen derartige Bilder von Untereinanderwerfung von Epithel und Bindegewebe vorkommen, wie sie Ribbert abbildet [1]); dass sie bei einem gerade beginnenden Carcinom nicht vorkommen müssen, um nicht direct zu sagen: nicht vorkommen, beweist der vorliegende Fall. Wenn aber, wie hier, das subepitheliale bindegewebige Lager nicht verdickt, nicht papillös gewuchert ist (für ein Blasencarcinom sehr viel!), wenn keine Gefässneubildung, keine kleinzellige Infiltration zu sehen, Bindegewebslager und Epithel sich scharf von einander trennen, und nirgends Bilder sich finden, welche auf eine Absprengung von Epithel durch Bindegewebszüge gedeutet werden können, so fehlt jeder Anhaltspunkt, um eine primäre Erkrankung des Bindegewebes annehmen zu können. Hiermit beweist der geschilderte Fall, dass die Ribbert'sche Theorie, nach welcher die Entwicklung eines Carcinoms durch lebhafte Proliferationsvorgänge im Bindegewebe eingeleitet werden soll, nicht in jedem Falle zutreffend sein kann, dass es Carcinome giebt, welche nach der bis heute geltenden Meinung primäre Epithelveränderungen und erst secundäre Bindegewebsveränderungen zeigen. Was die letzteren betrifft, so

1) Virchow's Archiv. Bd. CXXXV. Tafel 10 u. 11.

erscheint es mir besonders werthvoll, dass ich die sehr spärlichen und vereinzelten Rundzellenanhäufungen gerade an denjenigen Stellen der Präparate fand, an welchen das Carcinom am weitesten vorgeschritten war, wo also die chemischen oder mechanischen Insulte von Seite der Neubildung am stärksten ausgeübt wurden. Und wenn sich da und dort einmal in der Nähe junger Knoten oder auch im Epithel solcher ein einzelner Leukocyt seiner Existenz freute, so beweist dies doch gar nichts für Ribbert oder gegen meine Auffassung. Im Gegentheil, man könnte es nach dem im Vorausgehenden Gesagten gegen Ribbert selbst verwerthen.

II. Fall.

Im März dieses Jahres übersendete mir Privatdocent Dr. Nieberding, Professor an der Hebammenschule in Würzburg, ein in Spiritus gelegtes, mittelst der Curette dem Uterus einer 40jährigen Frau entnommenes Abschabstückchen mit dem Ersuchen, dasselbe, da die Frau carcinomverdächtig war, zu untersuchen. Dasselbe wurde in Paraffin eingebettet und dann nach verschiedenen Richtungen mittelst des Jung-schen Mikrotoms Schnitte durch das Präparat gelegt. Die mikroskopische Untersuchung, welche Herr Hofrath v. Rindfleisch zu controliren die Güte hatte, ergab ein rein carcinomatöses Gewebe: Grosse, dicht mit polymorphen und vielfach stark im Sinne einer Degeneration veränderten Zellen ausgefüllte Alveolen; bindegewebige Elemente fehlten fast vollständig. Wenige Wochen später wurde von Herrn Universitätsprofessor Dr. Riedinger und Professor Dr. Nieberding in der Privatklinik des Ersteren die Totalexstirpation des Uterus der erkrankten Frau vorgenommen. Die beiden genannten Herren hatten die Güte, mir die Gebärmutter zur Verfügung zu stellen, für welche Freundlichkeit ich mir erlaube, auch an dieser Stelle ihnen nochmals meinen besten Dank auszusprechen.

Makroskopischer Befund: Da ich das Präparat bereits in durch Alkohol gehärtetem Zustande erhielt, bin ich leider nicht in der Lage, über Farbe, Consistenz und ähnliche veränderliche Dinge zu berichten. Der Uterus war mässig vergrössert; die Schleimhaut war uneben, leicht höckerig, besonders stark in der schon normaler Weise unebeneren Cervix; hier befand sich auch ein linsengrosser, breitbasig der hinteren Lippe aufsitzender Polyp. Die Oberfläche der Schleimhaut schien trotz ihrer höckerigen Beschaffenheit glatt, d. h. nicht rauh zu sein. Es war unmöglich, die Diagnose auf Carcinom zu stellen, ja auch nur den Verdacht zu äussern, dass diese oder jene Zeichen auf eine maligne Neubildung hindeuten könnten.

Der Uterus wurde nun in verschiedene Stücke geschnitten und edes derselben in Paraffin eingebettet. Die weitere Bearbeitung wurde adurch unterbrochen, dass ich meine Stelle am pathologischen Intitut zu Würzburg niederlegte. In Berlin nahm ich im Institut Proessor Virchow's die Arbeit von Neuem auf, wozu mir von Herrn)r. Oestreich die Gelegenheit in liebenswürdigster Weise gegeben vurde. Die einzelnen Paraffinblöcke wurden nun mit dem Beckerchen Mikrotom in Schnitte zerlegt und auf diese Weise eine Reihe on 80 Präparaten hergestellt, welche allerdings, da sie durch sehr rosse Lücken naturgemäss getrennt sein mussten, kaum als Serienchnitte zu bezeichnen sind. Die Färbung wurde mit Hämatoxylin-Eosin und nach der Methode von van Gieson vorgenommen.

Mikroskopischer Befund: Die Schleimhaut der Gebärmutter st mässig verbreitert. Ueber das Epithel der Uterusschleimhaut ist enug gesagt, wenn ich mittheile, dass es in gleichmässiger, vollommen normaler Schicht überall vom Fundus bis zu den untersten 'artien der Cervix vorhanden ist. Dagegen ist der übrige Theil der chleimhaut durchaus verändert. Die Drüsen laufen nämlich nirgends infach oder einfach gegabelt gegen die Muscularis, sondern an ein urzes Stück gerade verlaufenden Ausführungsgang schliessen sich berall sofort Ausbuchtungen der Drüsen an, Ausstülpungen, dendriische Verzweigungen, welche nach oben bis unter das Deckepithel er Schleimhaut, nach unten bis zur Muscularis, ja sogar zwischen die inzelnen Bündel derselben reichen. An einem einzelnen Schlauche ieht man förmliche Rosenkranz-Figuren, bald ist derselbe ziemlich eträchtlich erweitert, bald wieder verengt; im Allgemeinen herrschen ie Erweiterungen vor. Ich möchte glauben, dass die Verengerungen, heilweise wenigstens, nur scheinbare sind, indem infolge der mannigachen Verzerrungen der Schläuche der Schnitt letztere bald mehr in er Mitte des Lumens, bald mehr gegen die Randpartien zu getroffen at. Aus jeder Gabelung gehen wieder neue Gabelungen hervor. lassenhaft sind die Drüsenverzweigungen nur auf dem Querschnitte etroffen. Ueberall sind die Lumina erweitert. Nirgends sieht man ie Lumina als runde Löcher, sondern ihre Umgrenzung ist überall ine guirlandenförmige.

Das Epithel dieser Drüsen ist ein einfaches hohes, cylinderförmiges, immerndes Epithel, welches vom Ausführungsgange nach den letzten 'erzweigungen hin an Höhe und Kerngrösse zunimmt und erst hier einen Flimmerepithelcharakter einbüsst. Die Kerne färben sich sehr tark mit Hämatoxylin, zeigen ein deutliches Kerngerüst und nehmen iber die Hälfte des Zellraumes ein. Nirgends sind Kerntheilungs-

figuren zu sehen. Das Protoplasma ist von mässig dunkler Farbe und ganz fein gekörnt.

In einer ringförmig den Uterus ungefähr in der Mitte desselben umziehenden Zone lassen sich nun noch weitere, höchst merkwürdige Veränderungen wahrnehmen: Hier wird nämlich das Epithel an den äussersten Endverzweigungen der Tubuli plötzlich da und dort mehrschichtig; eine Flimmerung ist an diesen Stellen nie mehr von mir gesehen worden. Man trifft bei starker Vergrösserung in einem Gesichtsfeld 1—2 solche Herde. Meist ist nur zweifach geschichtetes Epithel vorhanden, es kommt aber auch dreifache Schichtung vor. (Die Tunica propria der Schläuche ist auch hier ganz normal.) Es ist mir nicht gelungen, an diesen Epithelien irgend welche Veränderungen zu finden. Auf einmal gewahrt man (meist in der Nähe solcher Stellen) Zellconglomerate, welche keine Lumina mehr besitzen, noch mit Schlauchform ausgezeichnet sein können, meist aber runde, ovale, eliptische oder polygonale Gestalt haben und das Volumen jener doppelepithelschichtigen Endtubuli um das 4—8 fache überragen können. Zu bemerken ist, dass diese Zellnester fast sämmtlich in den tieferen Schichten der Schleimhaut liegen. Sie fallen sofort wegen ihrer dunkleren Färbung in die Augen. Ihre Epithelien sind von denjenigen der Drüsengänge vollkommen verschieden. Zwar sieht man noch da und dort Cylinderzellen, besonders in der Peripherie der Zellhaufen, meist sind die Zellen jedoch vollkommen polymorph, ihr Protoplasma dunkler als das der Drüsenzellen, der Kern färbt sich so tief dunkel, dass ein Kerngerüst nur schwer mehr zu sehen ist, hat an Grösse bedeutend zugenommen und zeigt die verschiedensten Formen. Kerntheilungen sind ausserordentlich häufig. In solchen Nestern können sich über 50 Kerne zählen lassen. Ihre Umrandung wird von einem Gewebe gebildet, welches an die Tunicae propriae der normalen Drüsen durchaus erinnert. Man trifft sie, wie gesagt, nur im Bereiche der mittleren Zone des Uterus, aber hier auch im ganzen Bereiche derselben, versprengt zwischen drüsigen Gebilden.

Das interstitielle Bindegewebe der Schleimhaut ist vermehrt; es ist dies weniger der Gesammtmasse desselben nach der Fall, als bezüglich seiner zelligen Elemente. An letzteren ist dasselbe ausserordentlich reich; es besteht aus lauter ovalen, nahe beisammen liegenden, hellen Bindegewebskernen, welche $^2/_3$ der Grösse der Drüsenepithelkerne besitzen und in nichts verschieden sind von den bekannten Bindegewebszellen fertiger zellenreicher Bindegewebe. Mitosen sind nirgends zu sehen; Leukocyten ebensowenig; nur an den Stellen der genannten Zellnester findet man einzelne. Die Fasern des Binde-

ɜwebes treten gegenüber den Zellen in den Hintergrund. Eine Gessvermehrung ist nicht zu sehen, höchstens eine leichte Erweiterung ɜr Gefässlumina.

Die Muscularis würde keiner weiteren Erörterung bedürfen, wenn mir nicht gelungen wäre, an vier Stellen die Drüsenverzweigungen vischen die Muskelbündel sich einsenken zu sehen. An zweien von iesen Stellen sind weitere progressive Veränderungen zu bemerken: erstärkung der Epithelschichten und Zellnesterbildung, gerade wie der Schleimhaut selbst. In der Umgebung dieser letzteren Herde nden sich sehr reichliche Rundzellen.

Der Cervixpolyp bestand aus einem Conglomerat erweiterter, verstelter Drüsenschläuche, welche durch ein Bindegewebe getrennt aren, welches von dem Bindegewebe des übrigen Uterus vielleicht ırch grösseren Faser- und Gefässreichthum verschieden war.

Die kritische Betrachtung des vorliegenden Falles stellt fest, dass ınächst eine allgemeine Verbreiterung der Schleimhaut vorhanden t, welche jedoch besonders durch das excessive Drüsenwachsthum ɜrvorgerufen ist. Die Bindegewebevermehrung tritt vollkommen ɜgenüber der Drüsenvermehrung in den Hintergrund. Wir haben es it einer sogenannten Hypertrophia glandularis mucosae uteri zu thun, ɜi welcher im interstitiellen Gewebe leukocytäre Infiltration, Faserldung und Granulationen fehlen können. Wie bei vielen drüsigen ypertrophien (H a u s e r beschreibt dies z. B. für die drüsigen Eleente des Darmes [1])) haben sich auch in diesem Falle einzelne vollommen normale Drüsenschläuche in die Muscularis eingesenkt. Diese eobachtung kann zugleich als guter Beweis für ein primäres Drüsenachsthum gelten. Uebrigens sind über diesen Punkt die Acten ja ngst geschlossen. Aber die Drüsen sind nicht nur in ihrer Gesammtɜit hypertrophisch, bezw. hyperplastisch geworden, sondern auch an ɜn Epithelien derselben finden sich Wucherungsprocesse, welche sich ınächst im einfachen Rahmen einer Mehrschichtung, dann aber auch der Bildung richtiger t y p i s c h e r C a r c i n o m n e s t e r offenbaren. s ist mir leider nicht gelungen, so schöne Bilder zu entdecken, wie e H a u s e r [2]) gezeichnet hat, jenen directen Uebergang normalen rüsenepithels in carcinomatöses innerhalb derselben Drüse; ich glaube ɜdoch, dass nach der von mir gegebenen Schilderung kein Zweifel estehen kann, dass sich die Krebsnester aus den gewucherten Drüsenchläuchen, und zwar den mit mehrfachem Epithel ausgekleideten, ıtwickelt haben. In diesen Carcinompräparaten wenig-

1) Das Cylinderepitheliom des Magens und Dickdarms. Jena 1890.
2) Zur Histogenese des Krebses. Virchow's Archiv. Bd. CXXXVIII.

stens ist das Hervorgehen der Neubildung aus einer pri-
mären Epithelveränderung kaum zu verkennen, auch wen
man das Bindegewebe gar nicht controlirt. So ausse
ordentlich gut mir die Hypothese V. Hansemann's von der „An
plasie“ der Krebszellen gefällt, so will ich doch an dieser Stelle nic
auf dieselbe eingehen, um nicht die Möglichkeit zu neuen Widersprüche
zu schaffen. Ich finde es auch wirklich ganz gleichgültig, ob ma
wie Hauser sich vollkommen auf den Standpunkt Hansemann
stellt, oder ob man diese Erscheinung der primären Epithelveränd

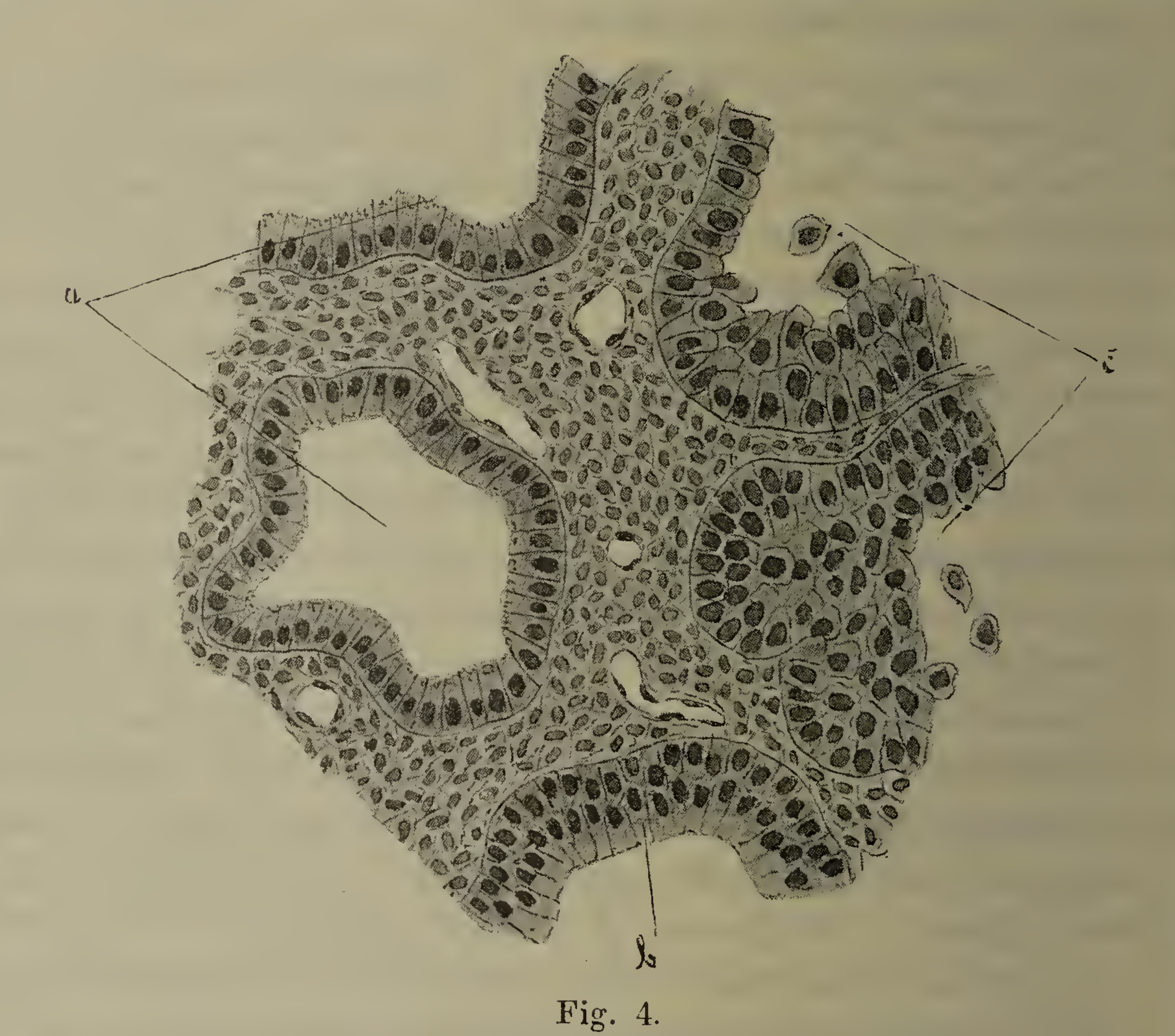


Fig. 4.

rung als dem Carcinom eigenthümlich festhält und auf eine weit
Erklärung ihres Zustandekommens verzichtet.

Das Bindegewebe der Schleimhaut ist zellreich, aber das absol
Fehlen von Rundzellen und neugebildeten Gefässen lassen ein Gra
lationsgewebe, der Mangel an Fasern ein sklerosirtes Gewebe a
schliessen. Nirgends also die Zeichen einer Entzündu
oder der Folgen einer solchen, nur — und zwar eine mässige
Hypertrophie. Nur in der Umgebung der Carcinome finden sich äuss
spärlich Rundzellen, reichlicher um die zwischen den Muskeln
legenen Nester. Die Drüsen sind überall von einer Tunica pro
umgeben, sogar die Carcinomnester weisen noch ein solches Geb
auf (Fig. 4). Die Grenzen zwischen Epithel und Bindegewebe s

auch in diesem Falle vollkommen erhalten, vollkommen scharf gezogen. Eine Schicht „zellig infiltrirten Gewebes" fehlt überall. Da der Uterus keine Submucosa besitzt, so müsste aber, wenn die Ribbert'sche Forderung auch bezüglich der Uteruscarcinome Geltung haben sollen, hier eine solche, d. h. eine Schicht „zellig infiltrirten Gewebes" vorhanden und sehr leicht zu erkennen sein. Wir haben es also auch in diesem zweiten Falle mit einem gerade beginnenden Carcinom zu thun, einem Carcinom, welches sich aus einer einfachen glandulären Hypertrophie der Uterusmucosa durch primäre Epithelveränderung entwickelt hat. Es beweist daher auch dieser zweite Fall, dass die Ribbert'sche Theorie, nach welcher die Entwicklung eines Carcinoms durch lebhafte Proliferationsvorgänge im Bindegewebe eingeleitet werden soll, nicht in jedem Falle zutreffend sein kann, dass es Carcinome giebt, welche nach der bis heute geltenden Meinung primäre Epithelveränderungen und erst secundäre Bindegewebsveränderungen zeigen. Auch hier haben sich bei Mangel anderer Bindegewebsveränderungen die spärlichen Leukocyten blos in der Nähe der Krebsnester gefunden, was doch sicher als die Folge und nicht als die Ursache der Carcinome aufgefasst werden muss. Wenn Ribbert[1]) Hauser (übrigens mit Unrecht) vorwirft, dass Letzterer keine beginnenden Krebse gesehen hätte, so möchte ich andererseits die Vermuthung aussprechen, dass meine beiden jetzt beschriebenen Fälle viel jüngere Carcinome vorstellen, als sie Ribbert gesehen; wenigstens geht dies aus seinen Beschreibungen hervor. Ich werde am Schlusse der Arbeit hierauf zurückkommen.

III. Fall.

In dem Sectionscurse, welchen ich während der Osterferien dieses Jahres am pathologischen Institut zu Würzburg gab, wurde ein Pfründner secirt, welcher einer Pneumonie erlegen war.

Im Dünndarm dieser Leiche fanden sich drei eigenthümliche Knötchen, von welchen das erste etwas über Stecknadelkopfgrösse, das zweite Erbsen-, das dritte Kirschkerngrösse besass. Das erste sass etwa 10 Cm. unterhalb des Endes des Duodenums, das zweite 10 Cm. vom ersten entfernt; das dritte folgte nach 5 Cm. Sie hatten eine weissliche Farbe, waren von harter Consistenz, ihre Oberfläche war glatt, auf dem Durchschnitt zeigte sich wieder eine markweisse Farbe. Die Umgebung der Knötchen zeigte nichts Besonderes. — Die anderen

1) Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 4.

Theile des Darmes waren gesund. Nur war die Schleimhaut, besonders im Dickdarm, etwas atrophisch. Das Gleiche war auch im Magen der Fall. Ein frisch angefertigtes Strichpräparat zeigte wohl neben Bindegewebszellen grosse epitheläbnliche polymorphe Gebilde mit grossem Kern und zum Theil fettkörnchenhaltigem Protoplasma; trotzdem getraute ich mir nicht, die Diagnose mit Sicherheit auf Carcinom zu stellen, und begnügte mich die Diagnose des Praktikanten, welche auf „gewöhnliche Polypen" lautete, in Zweifel zu ziehen.

Der mikroskopischen Untersuchung wurden sämmtliche drei Knötchen unterworfen, nachdem sie in Alkohol gehärtet, in Celloidin eingeschlossen, mit dem Jung'schen Mikrotom geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin oder nach van Gieson gefärbt worden waren. Es wurden Serienschnitte angefertigt. Ausserdem wurden auch Darmstückchen, welche zwischen den Knoten lagen, sowie Stücke aus dem dazu gehörigen Mesenterium und ein paar Lymphdrüsen herausgeschnitten, eingebettet und untersucht.

Mikroskopisch lässt sich Folgendes nachweisen:

Der Darm zeigt, abgesehen von den Veränderungen an den Stellen, wo die Carcinome sitzen, nur eine geringe Atrophie der Schleimhaut; nirgends lassen sich pathische Processe oder Producte, also auch keine entzündlichen erkennen.

Oberstes Knötchen: Auf einer etwas verschmälerten Muskelschicht erhebt sich von der Submucosa aus eine mächtige Wucherung, welche sich stark über das Niveau der angrenzenden Schleimhaut erhebt. Das Bindegewebe, aus welchem ein beträchtlicher Theil dieser Neubildung besteht, zeigt einen durchaus scirrhösen Charakter, viel straffe Fasern, wenige Kerne, wenige Gefässe. An vielen Stellen findet sich kleinzellige Infiltration. Kleinzellig infiltrirt sind auch die benachbarten Schleimhautbezirke. Abgesehen von einer Einbettung in typische entzündliche Rundzellenanhäufungen zeigen die Drüsen der Nachbarschaft keine Gewebeveränderungen. Unter scharfem Winkel abbiegend steigen die Drüsen und Zotten noch etwas am Rande der Geschwulst in die Höhe (Fig. 5*c*); bald aber hören sie ganz auf. Diese letzten Drüsen sind nun hochgradig verändert. Nicht nur, dass sie infolge der Wachsthumsenergie der Geschwulst in die Länge gezogen und verzerrt sind: sie sind auch richtig carcinomatös verändert: mit dunkel sich färbendem polymorphem Epithel ausgekleidet, welches die Tunica propria durchbricht und in breiten Krebszügen in den Tumor hineinführt. Es lässt sich also eine Entstehung des Carcinoms durch Drüsenwucherung an dem Orte seines Bestehens erkennen. Die Oberfläche der Geschwulst wird weiterhin nach dem

ufhören der Drüsen ganz glatt und nackt; ein ursprünglich vielleicht orhandenes Epithel ist wohl infolge postmortaler Einwirkung (ich ekam die Leiche erst einige Tage nach eingetretenem Tode) nicht nehr zu sehen. Innerhalb der Geschwulst fehlen Drüsen vollständig. Dagegen findet sich dieselbe vollständig durchsetzt von drüsenähn- ichen Gebilden, das sind Zweige und Haufen von Epithelzellen von eringer Grösse, dunkel sich färbendem Protoplasma und noch dunkler ich färbendem Kerne. Ihre Form wechselt ausserordentlich; ebenso ie des Kerns; meist bestehen die Zellzüge aus zwei oder drei neben inander liegenden Epithelien, die Zellzüge aus entsprechend mehr.

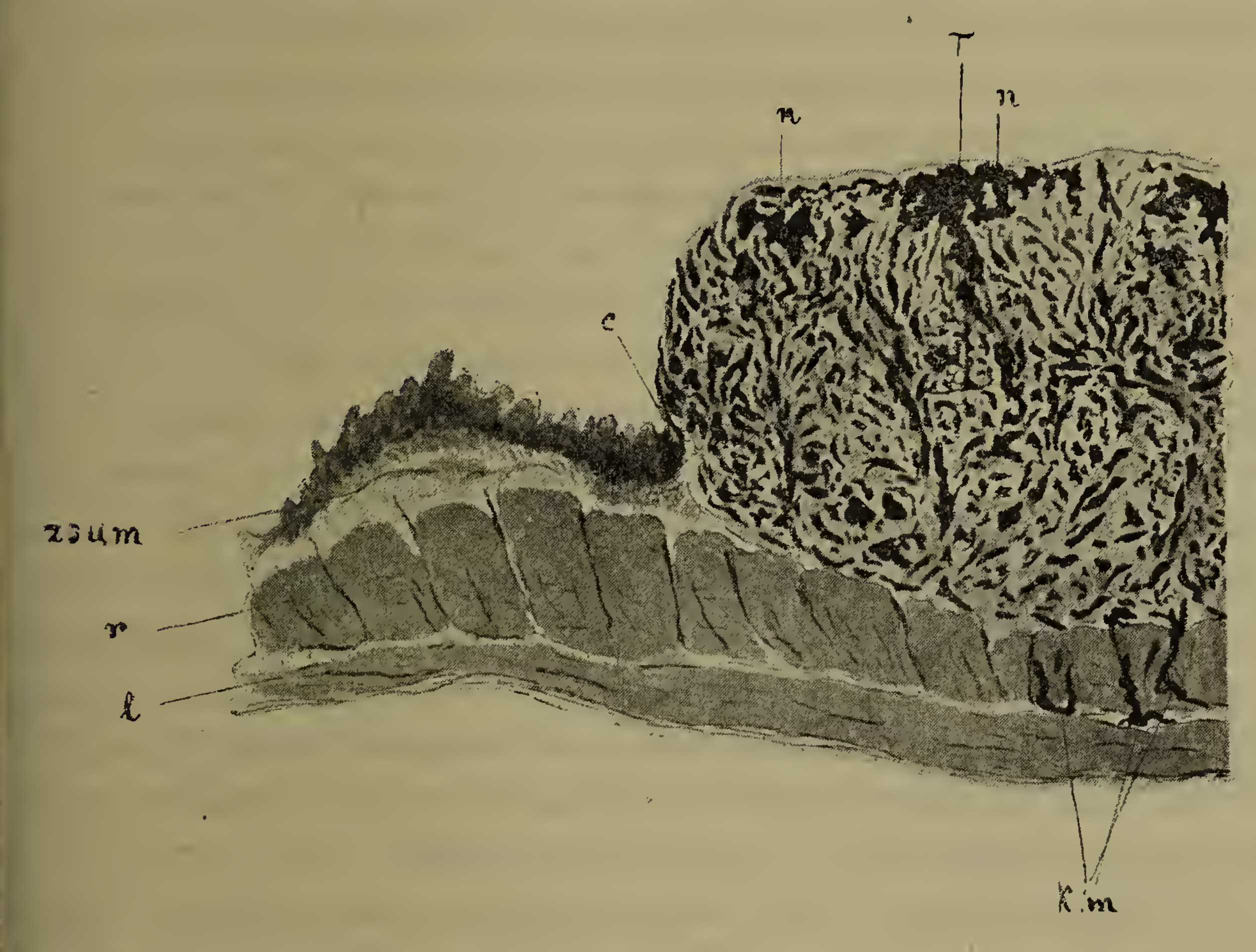


Fig. 5.

gressive Veränderungen sind an diesen Epithelien nicht zu sehen. ie Haufen liegen mehr an der Oberfläche der Geschwulst, die Züge ehr in den anderen Theilen. Vielfach sind natürlich die Zellstränge f dem Querschnitte getroffen. Die Krebsgebilde finden sich immer Spalträumen des Bindegewebes, manchmal in endotheltragenden einen Lymphgefässen. Die krebsige Infiltration bietet besonders in n tiefsten Schichten auch Stellen, an welchen Züge einfacher Epi- elzellen sich zwischen die Bindegewebsfasern hineinschieben, ja man nn sogar Bilder sehen, wo einzelne Epithelzellen aus ihrem Zu- mmenhange mit den übrigen losgelöst erscheinen. Die Muscularis , wie gesagt, leicht verschmälert. Die Krebszüge sind noch nicht er die Muscularis hinaus vorgedrungen.

Das mittlere und das unterste Knötchen gleichen dem eben beschriebenen vollkommen. Sie sind nur natürlich grösser und die Muscularis ist hier noch mehr verschmälert. Bei dem untersten Knötchen ist die krebsige Infiltration jedoch in 1—2—3 Zellen dicken Zügen zwischen die Bündel der Ringmusculatur und zwischen die beiden Muskelstrata bereits hineingewachsen. An diesen Stellen findet sich etwas kleinzellige Infiltration.

Kritische Betrachtungen. Wir haben es also im vorliegenden Falle mit drei beginnenden Carcinomen zu thun. Sind dieselben auch etwas weiter vorgeschritten als die Carcinome in meinen beiden anderen Fällen, so glaube ich, besonders in Anbetracht des Umstandes dass nur in einem Knötchen es bereits zur Metastasirung in die Tunica muscularis gekommen war — und auch hier noch sehr gering — von beginnenden Carcinomen sprechen zu können. Diese drei Carci nome sind ferner primäre, von einander unabhängige Geschwülstchen nicht etwa Metastasen eines vierten, irgendwo im Körper sich befind lichen Carcinoms; ebensowenig sind vielleicht zwei der Knötchen Metastasen des dritten. Gegen letztere Deutung spricht schon die voll kommen gleichmässige Entwicklung und das gleiche Aussehen de Schnitte aus den drei Geschwülstchen; als ausserordentlich gegen beweisend halte ich die Thatsache, dass man am Rande der Neubil dung direct ihre Entstehung aus proliferirenden Drüsenschläuchen beobachten kann. Weitere Gründe und Details werde ich bezüglich dieses Punktes in einer demnächst erscheinenden besonderen Arbeit berichten. Das unterste Knötchen ist nach Form und Carcinomzellen infiltration das älteste, das oberste das jüngste.

Bei oberflächlicher Betrachtung möchte man vielleicht auf di Meinung kommen, dass die geschilderte und abgebildete Geschwulstforn für Ribbert's Anschauungen spräche: Mächtige Bindegewebswuche rungen, welche die Schleimhaut sammt Drüsen hoch emporgehobe haben, massenhafte kleinzellige Infiltrationen, endlich Auffaserung de Carcinomstränge in Einzelzellenzüge und scheinbar losgetrennte ein zelne Carcinomzellen. Bei genauerer Betrachtung sieht man jedoch dass das Präparat im Gegentheil eher gegen Ribbert beweisend is Zunächst fehlt jede Schicht „zelliger Infiltration“, auf welche Ribber ein so grosses Gewicht legen zu müssen glaubt. An ihrer Stelle finde sich ein strafffaseriges Bindegewebe, vielfach mit Rundzellen durch setzt, welches seinen Ausgang von der Submucosa nimmt und überal bereits von Carcinom durchwuchert ist. Es findet sich also kein krebs freier Zwischenraum zwischen Krebs und Muscularis, wie es Ribber in Virchow's Archiv (Bd. CXXXV, Fig. 1) darstellt. Bei dem star

adelkopfgrossen Knötchen hätte man eine solche Lücke sicher finden üssen, wenn Ribbert's Anschauungen allgemeine Gültigkeit haben ollen. Bezüglich der beiden grösseren Knötchen will ich dies nicht o unbedingt nothwendig hinstellen, obwohl ich — man könnte ja ielleicht einwerfen, dass eben hier das Carcinom die Schicht „zelliger nfiltration“ bereits vollkommen durchwachsen hatte — gerade aus er so ausserordentlich massenhaften Bindegewebswucherung, welche as Carcinom doch auch in entsprechendem Maasse weiter von der uscularis entfernen musste, und ihrem scirrhösen Charakter, welcher em Vordringen der Krebszüge sicher Schwierigkeiten bereitet hat, en Schluss ziehen möchte, dass auch bei diesen Knötchen eine Schicht zelliger Infiltration“ im Sinne Ribbert's mit an Sicherheit grenender Wahrscheinlichkeit nie vorhanden gewesen ist.

Die Abspaltung der Carcinomelemente aus ihrem Zusammenhange leicht vollkommen dem, was Hauser in seiner Arbeit über das ylinderepitheliom und späterhin in einer Arbeit gegen Ribbert[1]) hildert. Es sind auch hier gerade die am weitesten vorgeschrittenen tellen des Carcinoms, wo man diese Bilder gewahren kann. Dagegen eht man an der Matrix des Krebses, nämlich an den Drüsenschläuchen s angrenzenden Gewebes, die directe Entstehung aus den letzteren rch schrankenlose Proliferation von Epithelien und Bildung von ithelzapfen und Nestern, welche einer Tunica propria vollständig tbehren, ganz ausgezeichnet.

Wenn wir endlich noch auf die mit der Grösse der Knötchen zuhmende Verschmälerung der Muscularis, was doch sicher als Druckge anzunehmen ist, betrachten wollen, so sehen wir auch hier wieder nen directen Widerspruch gegenüber den Angaben von Ribbert, lcher gesehen haben will, dass sich das unter der „zellig infiltrirten ewebsschicht“ gelegene Gewebe in ungefähr horizontaler Linie gegen e erstere abgrenzte.

Ich glaube daher, auch diesen dritten Fall so deuten zu dürfen, ss sich diese drei Darmcarcinome durch primäre carcinomatöse Enttung der Drüsen entwickelt haben, dass das Bindegewebe nur cundär in Mitleidenschaft gezogen worden ist. Das letztere — hierin steht der Unterschied gegenüber den beiden anderen Fällen — ist einer so mächtigen Weise gewuchert, dass man sich sofort der Verthung hingiebt, dass eine Abwehrvorrichtung des Organismus betzt wurde, und, wie wir an den zwei kleineren Knötchen sehen nnen, wenigstens mit temporärem Erfolge. Der Körper hat hier

1) Hauser, Zur Histogenese des Carcinoms. Virchow's Archiv. Bd. CXXXVIII.

versucht, die todtbringenden Zellkeime nach dem Darme zu eliminiren. So und nicht anders deute ich mir jede Bindegewebswucherung bei Carcinomen einschliesslich der Ribbert'schen Schicht „zelliger Infiltration". Es beweist also auch dieser dritte Fall, dass die Ribbert'sche Theorie, nach welcher die Entwicklung eines Carcinoms durch lebhafte Proliferationsvorgänge im Bindegewebe eingeleitet werden soll, nicht in jedem Falle zutreffend sein kann, dass es Carcinome giebt, welche nach der bis heute geltenden Meinung primäre Epithel- bezw. Drüsenveränderungen und erst secundäre Bindegewebsveränderungen zeigen. In dieser Ansicht werde ich bestärkt durch die Anordnung der kleinzelligen Infiltration, welche in der Nachbarschaft der Knoten und der Grenze der vordringenden Carcinomzüge am stärksten ausgesprochen ist, während ich in Consequenz der Ribbert'schen Ansicht die zellige Infiltration am stärksten finden musste, wo das neugebildete Gewebe noch am meisten Granulationsgewebe ist, das wäre also auf der Kuppe der Knoten, gerade am entgegengesetzten Ende.

Ich zweifle nun nicht, dass man gegen die Beweiskraft meiner Präparate Einiges einwenden wird. Man wird vielleicht sagen: Die Krebse waren sämmtlich keine so jungen, wie diejenigen Ribbert's. Auf diesen Einwand werde ich am Schlusse der Arbeit antworten. Oder man wird sagen, es seien dieses nur carcinomähnliche Dinge, aber keine Krebse selbst. Dies wäre allerdings die einfachste Erledigung eines unbequemen Widerspruchs. Aber abgesehen davon, dass wenigstens in den beiden ersten Fällen, die Diagnose von autoritativer Seite bestätigt wurde, lassen sich bei keiner anderen krebsähnlichen Erkrankung solche Veränderungen an Kernen, Zellen und Drüsen beobachten, wie sie geschildert worden sind. Dabei ist allerdings nicht aus dem Auge zu lassen, dass die Krebsentwicklung im zweiten Fall (Uteruscarcinom) sowohl was die histologischen Bilder, als auch was den Sitz der Geschwulst betrifft, in dieser Weise bisher noch nicht beobachtet worden ist; soviel mir bekannt ist, ist bisher kein so frühes Uteruscarcinom beschrieben worden.

B. Theoretische Betrachtungen.

Wenn man die Ribbert'schen Beobachtungen (soweit dies überhaupt möglich) ohne Voreingenommenheit für oder gegen ihn und ohne Berücksichtigung der Deutungen, welche er selbst seinen Befunden giebt, kritisch studirt, so wird man — dieses ist meine Meinung — zugeben müssen, dass durch die letzteren genügend Bas

;egeben ist, um auf derselben ein allgemeines Gesetz aufbauen zu können. Dieses würde ungefähr so lauten: „Bei Carcinomen findet ich in sehr frühen Stadien ihrer Entwicklung eine heftige kleinzellige nfiltration und weiterhin Bindegewebswucherung in dem subepitheialen Gewebe, welche zu einer besonderen Granulationsgewebeschicht wischen Epithelwucherung und Corium führen und an Mächtigkeit ie epitheliale Wucherung übertreffen kann. Dabei findet ein so inniges)urcheinanderwachsen von Epithel und Bindegewebe statt, dass Epithelelle von Epithelzelle, Bindegewebszelle von Bindegewebszelle durch as Element des anderen Keimblattabkömmlings abgetrennt und Vererrungen der Zellform auftreten können.“ Ich meine, dass diese Sätze eder Pathologe unterschreiben kann. Es ist ja schliesslich nichts Neues, as da von Ribbert in neuer Form der wissenschaftlichen Welt eboten worden ist. Der Streit zwischen Anhängern der Meinung, dass as Carcinom durch Bindegewebsveränderungen progressiver Natur eranlasst werde, und jenen, welche nur eine primäre Epithelwucheng gesehen haben wollen, ist uralt. Ferner wird, wer viel Carciome untersucht, besonders frisch durch die Operation gewonnenes id gut fixirtes Material, schon öfters den klassischen Bildern begegnet in, welche Ribbert in Virchow's Archiv gezeichnet hat. Diese uszerrung der Epithelzellen in der Länge, ihre Lostrennung von ren Geschwistern und ihr Aufenthalt mitten im Lager der Bindewebselemente sind nicht nur von mir, sondern von vielen Anderen hon gesehen worden. Hauser z. B. bespricht diese Verhältnisse sführlich in seinen zwei oben citirten Arbeiten. Aber erst Ribbert tschloss sich dazu, diese Beobachtungen zu benutzen, um den alten reit über die Betheiligung des Bindegewebes an der Krebsbildung n Neuem anzufachen. (Durch diese Bemerkung soll Ribbert's Verenst, diese Verhältnisse in so ausserordentlich genauer Weise gehildert und als der Erste auch abgebildet zu haben, keineswegs schmälert werden.)

Ich glaube dagegen nicht, dass die Ribbert'schen Beobachgen genügen, um ihn mehr folgern zu lassen, als was ich gerade zulässige Folgerung bezeichnet habe, und dass er keine Berechung hat, seinen Befunden die bekannte Deutung zu geben.

Zunächst einiges Allgemeine: Dass von den Carcinomen Giftstoffe oducirt werden, welche in die Nachbarschaft und weiter in die Säftesse des Körpers übergehen, dürfte wohl als feststehend betrachtet rden können. Welcher Natur diese Schädlichkeiten sind, wissen r allerdings nicht; aber schon Angesichts der Beobachtung der ebskachexie, welche ziemlich rasch, ohne dass ein Zerfall der Ge-

schwulst, ja ohne dass eine nennenswerthe Metastasirung vorhanden zu sein braucht, auftreten kann, dürfte wohl jedem Zweifelnden der Muth schwinden. Als den localen Ausdruck der Giftwirkung betrachte ich die kleinzellige Infiltration in der Nachbarschaft von Carcinomen, eine Erscheinung, welche sich mit mechanischen Gründen allein nicht erklären lässt; denn bei gutartigen Neubildungen sehr beträchtlichen Umfanges kann dieselbe fehlen, während sie auch bei kleinen Krebsen immer gefunden werden kann. Kleinzellige Infiltration und eventuell daran sich anschliessende Granulationsbildung sehen wir nun im Körper (von anderen Ursachen ganz abgesehen) zunächst überall sich einstellen, wo ein fremdes Gebilde sich in demselben aufhält, mag dieses Gebilde nun ein Fremdkörper im eigentlichsten Sinne des Wortes, oder ein Parasit, ein Abscess und Aehnliches sein. Man hat daher bisher immer diesen Process als eine Schutzvorrichtung des Organismus, allerdings als eine sehr verschieden wirkende, aufgefasst; der Name „Leukocytenwall" erinnert an diese Auffassung; die „Abscessmembranen" und die Bindegewebswucherungen in der Nähe tuberculöser Herde sind allgemein bekannte Dinge. Ich habe oben gesagt „als eine sehr verschieden wirkende", und wollte damit sagen, dass die mesodermatischen Gewebe zwar eine Reihe von Schutzvorrichtungen besitzen, dass diese aber nicht in denselben Topf geworfen werden dürfen. Ich erinnere hier an die Fragen der Phagocytose, der Alexinbildung, der Umbildung kleinzelliger Infiltrate in Narbengewebe und Aehnliches. Es ist daher von den verschiedensten Seiten die Leukocytenauswanderung und die Bindegewebsentwicklung in der Nähe maligner Tumoren ebenfalls als eine Schutzwehr des Organismus aufgefasst worden, als ein Versuch der Natur, durch chemische oder mechanische Einwirkung den deletären Process der Neubildung aufzuhalten und den tödtlichen Epithelparasiten unschädlich zu machen, zu eliminiren. In dem Kampfe unterliegt nun in der Regel das alte Gewebe, indem es nicht im Stande ist, frühzeitig genug ausreichende mechanische oder chemische Kräfte zu erfolgreicher Vertheidigung in die Linie zu führen. Noch mehr als die Tuberculose spottet also das Carcinom der Hülfsmittel des Organismus. Ich möchte daher das Ausbleiben jeder kleinzelligen Infiltration und Bindegewebswucherung, welches ich in meinen beiden ersten Fällen beobachten konnte, durchaus nicht als ein häufigeres Vorkommniss, sondern als eine Ausnahme bezeichnen, und glaube im Gegentheil, dass in der Regel sehr frühzeitig eine Reaction des Körpers gegen das Carcinom aufzutreten pflegt. Als ganz besonders klassische Fälle dieser Art möchte ich den Ribbert'schen Fall I und meinen Fall III betrachten. Ich er-

kenne daher auch gar nichts Auffälliges in dem Umstande, dass in dem angezogenen Falle Ribbert's eine mächtige Granulationsneubildung die noch nicht in die Tiefe des Coriums eingedrungenen Krebszapfen von letzterem abgehoben hatte. Ein vorsichtiger Bauer sperrt die Thüre zu seinem Taubenschlage zu, bevor der Marder hineingekommen; und von dem menschlichen Organismus mit seinen wunderbar weisen Einrichtungen sollten wir dies nicht annehmen dürfen? Ich glaube daher auch, dass es nicht für Ribbert, sondern als gegen ihn beweisend angesehen werden muss, wenn er das Prävaliren der Bindegewebswucherung über die Epithelwucherung am Rande eines älteren von seinen „beginnenden" Carcinomen anführt.[1]) Mag man sich die Aetiologie des Carcinoms und das Zustandekommen seines Flächenwachsthums vorstellen wie man will — natürlich nicht à la Ribbert —, so ist es doch das Einfachste, anzunehmen, dass an der Peripherie blos deshalb noch die mächtige Bindegewebswucherung, im Centrum dagegen hauptsächlich das tiefer in die Unterlage hineingewachsene Carcinom zu sehen ist, weil dort der Kampf zwischen Epithel und Bindegewebe erst beginnt, während hier der Sieg schon längst zu Gunsten des Epithels entschieden ist. Diese Auffassung schliesst dabei nicht aus, dass in einem ganz frühen Stadium, in welchem die Flächenausdehnung des Krebses eine viel geringere war, von Bindegewebswucherung überhaupt nichts zu sehen war, etwa wie in meinem Falle I; dann wäre die Reaction von Seite des Bindegewebes in ziemlicher Ausdehnung um das Carcinom erfolgt, und es wären überall Bilder zu sehen gewesen, wie sie Ribbert nun nur mehr am Rande der Geschwulst constatiren konnte. Im Centrum hätten sich später diese Bilder durch den Sieg des Epithels über das Bindegewebe wieder verwischt.

Die bei vielen Carcinomen ursprünglich vorhandene Prominenz erklärt Ribbert folgendermaassen: „Es ist klar, dass wegen der Wachsthumsprocesse das subepitheliale Bindegewebe eine Volumenszunahme erfährt, und hierin liegt ein wichtiger Grund für die Prominenz des beginnenden Krebses, zu dem als zweites natürlich die Verdickung des Epithels hinzukommt. Aber im Anfange ist von einem eigenen Herabwachsen des letzteren unter die normale Grenze noch kaum die Rede. Das untere Ende der Zapfen reicht zunächst nicht tiefer als vorher; denn gleichzeitig mit der Verlängerung sind sie durch Massenzunahme des Bindegewebes gehoben worden." Ich glaube den ersten Satz unbedingt unterschreiben zu können. Natürlich wird

1) Virchow's Archiv. Bd. CXXXV. S. 438.

die massige Bindegewebsentwicklung eine Volumenszunahme innerhalb des carcinomatösen Bezirks hervorrufen und in Gesellschaft mit den gleichfalls vermehrten Epithelzellen verhältnissmässig mächtige Hervortreibungen zu bilden im Stande sein. (Ich halte mich für berechtigt, in dieser Hinsicht besonders an das von mir geschilderte Darmcarcinom erinnern zu dürfen.) Aber daraus darf man doch nicht den Schluss ziehen, dass das Epithel sich vollkommen passiv hierbei verhalten hätte. In Fällen starker Bindegewebsreaction wird man ähnliche Bilder immer erhalten. Gerade so wie der Fall Ribbert I kann — mutatis mutandis — in einem noch früheren Stadium auch mein Darmcarcinom ausgesehen haben und trotzdem durch primäre Epithelwucherung entstanden sein. Und wenn der Besitzer des Ribbert'schen Carcinoms dasselbe längere Zeit noch getragen hätte, so würde das Präparat vielleicht auffallend meiner Abbildung ähnlich sehen, indem eben dann sowohl das Epithel, wie das Bindegewebe noch mehr gewuchert wären.

Ribbert glaubt auch, zu seinen Gunsten die Beobachtung deuten zu dürfen, dass er in einem Theil seiner Fälle — z. B. Fall III — auch in den centralen Abschnitten selbst grösserer Alveolen in ähnlicher Weise wie am Rande Abkömmlinge des Bindegewebes gesehen hat. Bindegewebe innerhalb Krebszellenlager ist eigentlich keine so ganz seltene Beobachtung und lässt sich auf zweifache Weise erklären: einmal können es wirklich in die Epithelzapfen hineingewucherte, vielleicht noch aus einer früheren Periode der Proliferationsprocesse stammende Bindegewebsabkömmlinge sein; dann hat die Sache nichts Auffälliges, wenn man meine bisherigen Erklärungsversuche der Bindegewebswucherung annehmen will. Oder aber, es entstand eine derartige anscheinend einheitliche Krebsalveole aus mit einander vereinigten, ursprünglich getrennt gewesenen Strängen: dann wird man das ehemalige „Krebsstroma" natürlich im Innern eines derartigen Epithelzellenconglomerates noch finden können. Das typische Bild hierfür bilden die Bindegewebselemente in den Alveolen metastatischer Lymphdrüsencarcinome, welche man sich schön durch Schüttelpräparate demonstriren kann. — Der Befund von Leukocyten innerhalb von Epithelzellennestern beweist allerdings, dass Abkömmlinge des Mesoderms zwischen die des Ektoderms eindringen können (ich habe übrigens selbst in Fig. 2 u. 3 solche Leukocyten abgebildet); ob aber die Berufung auf die bekannte Entdeckung Stöhr's von Leukocytendurchtritt durch die normalen Epithelien der Tonsillen nicht eher geeignet ist, die pathologischen Verhältnisse den normalen sehr zu nähern und damit auch der von Ribbert gegebenen Deutung zu

berauben, diese Möglichkeit möchte ich zum Mindesten nicht als unwahrscheinlich hinstellen.

Eine weitere alltägliche Beobachtung dürfte gerade nicht geeignet sein, Ribbert's Theorie zu stützen. Man findet nämlich bei genauer Untersuchung von noch nicht alten Carcinomen, dass sie rings gegen die normalen Gewebe zu von einem mehr oder minder starken Infiltrationsring umgeben sind; letzterer hat eine mässige Dicke, zeigt sich aber meistens nur in der Nähe der Neubildung, der letzteren nnig anliegend. (Ich sehe dabei natürlich von Krebsen, welche sich n chronisch entzündetem Gewebe, z. B. bei chronischem Ekzem, Lupus, ues u. s. w. u. s. w. entwickeln, vollkommen ab.) Die weitere Entfernung — mit mikroskopischen Verhältnissen ist hier gerechnet — st dagegen meist infiltrationsfrei. Es ist nun doch, wenn ibbert Recht hätte, höchst sonderbar, dass es in so vielen Fällen mmer nur an circumscripten Stellen zur Entzündung und ihren Folgen ommen, und dass dann sofort diese Stelle in ihrer gesammten Flächenusdehnung carcinomatös werden solle. Ich meine, man müsste doch her erwarten, die Entzündung und Bindegewebswucherung weniger bhängig von den Grenzen der Epithelwucherung zu finden. Wenn ber dies nicht der Fall ist, sondern im Gegentheil sich in der Regel ne ungeheuere Abhängigkeit in der gegenseitigen localen Ausbreing der beiden Processe von einander ergiebt, heisst es doch die hatsachen auf den Kopf stellen, wenn man die Infiltrationszone als ie Ursache und nicht als die Folge des Carcinoms annimmt, nicht s Leukocyten- bezw. Bindegewebswall. Die Thatsache, dass Leukotenwall und Bindegewebswucherung auch die Metastasen vieler rebse begleiten kann (ich sage nicht „begleiten muss"), lässt die chicht „zelliger Infiltration" Ribbert's kaum als etwas hiervon esentlich Verschiedenes auffassen. (Selbstverständlich müsste dies ach Ribbert der Fall sein und würde dann das Zustandekommen r beiden gleichen Bilder in verschiedener Weise sich deuten üssen.) Ja, es giebt sogar Krebse, bei welchen eine hervorragende indegewebsneubildung so zum Wesen des Processes gehört, dass sie mselben wohl ihr Gepräge verleiht, ohne deshalb als Aetiologie gesehen werden zu müssen; ja bei vielen Carcinomen kann das ndegewebe sich derartig activ an den Wucherungen betheiligen, dass förmliches embryonales Gewebe entstehen kann, so dass man von ischgeschwülsten aus Sarkom und Carcinom schon gesprochen hat. gross ist eben der Reiz, welchen der Krebs auf das Bindegewebe sübt, so mächtig die Abwehrbestrebungen des Organismus, dass die waltigen zottenartigen Wucherungen vieler Blasenkrebse, die breiten

Bindegewebszüge vieler Nierenepitheliome, die ausgedehnten cirrhotischen Veränderungen in adeno-carcinomatösen Lebern, und das dicke interepitheliale Stroma bei manchen Gallenblasen und vielen anderen Krebsen entstehen kann, dass sogar schliesslich die Bindegewebszellen, um gleichen Schritt mit den jugendlichen Epithelzellen halten zu können, ebenfalls in einen jugendlichen Zustand zurückkehren, und typisches sarkomatöses, nicht fertiges Gewebe entsteht. — Ueber das Adenocarcinom der Leber mit Cirrhose, und zwar jene diffus in der Leber auftretende Form, hat vor Kurzem Siegenbeck van Heukelom[1]) eine Arbeit erscheinen lassen, worin ihm auf jeden Fall der Beweis geglückt ist, dass diese eigenthümliche Carcinomform durch primäre Wucherung der Leberacinuszellen unabhängig von der Cirrhose entsteht, d. h. nicht durch Absprengung von Drüsenzellen durch periportales Gewebe, wie es nach Ribbert der Fall sein müsste. Ich glaube aber sogar, dass die bisherigen Beobachtungen nicht genügen, um die Meinung des Professors Siegenbeck van Heukelom annehmen zu müssen, dass überhaupt in irgend welcher Weise die Cirrhose die Entstehung der Adenocarcinome begünstige (Brissand), dass vielmehr das entstehende Carcinom ein derartig mächtiger Reiz für das periportale Gewebe ist, dass überall im ganzen Bereiche der Leber nun Wucherungen desselben und Cirrhose entstehen können. Eine derartige Deutung scheint mir immer noch mehr Wahrscheinlichkeit für sich in Anspruch nehmen zu können und immer noch mehr positive Anhaltspunkte zu besitzen, als die Benutzung klinischer Symptome zum Beweise des primären Auftretens der Cirrhose, welche doch im Wesentlichen darauf hinausläuft, dass längere Zeit vor der Diagnose des Carcinoms — das längste war, wenn ich mich recht erinnere, bisher die Beobachtung eines ganzen Jahres — nur Symptome gefunden worden waren, welche die Diagnose auf Cirrhose hatten stellen lassen. Damit ist aber noch kein Beweis geliefert, dass die erste Diagnose auch richtig war; denn wir wissen heute noch nichts über die zeitliche Ausdehnung des Wachsthums eines Adenocarcinoms der Leber. Ich kann ja für diese Deutung ebensowenig einen stricten Beweis bringen, wie Siegenbeck van Heukelom für die seinige, halte sie aber, da doch einmal Hypothese gegen Hypothese steht, für annehmbar. Wenn sie das aber ist, dann sehe ich in dem Adenocarcinom der Leber eine ausserordentlich mächtige Stütze für die Ansicht, dass bedeutende und ausserordentlich früh eintretende Bindegewebswucherungen bei Carcinomen nichts Seltenes und dass

1) Ziegler's Beiträge. Bd. XVI. Heft 3.

sie vielleicht als Abwehrversuche des Organismus aufzufassen sind. Diese Vertheidigung findet in verschiedener Weise statt, je nach dem Sitze des Krebses. Bei Haut- und Schleimhautcarcinomen werden wir Bilder erwarten müssen, welche als Versuche des Bindegewebes zu deuten sind, die Epithelwucherung nach der freien Oberfläche als nach der Richtung des geringsten Widerstandes hin abzuschieben; bei den Carcinomen der tiefer gelegenen Drüsen kann der deletäre Fremdkörper nur durch Abkapselung und Erwürgung unschädlich gemacht werden; Bilder, welche eine derartige Deutung zulassen, sieht man bei den verschiedensten Krebsen der Mamma, des Hodens, der Nieren und anderer Organe, am schönsten natürlich beim Adenocarcinom der Leber, wo die Epithelwucherung an Orten beginnt, an welchen schon normaler Weise ein Bindegewebsmantel um einen Epithelzellenhaufen, id est den Acinus, geschlagen ist.

Bevor ich die beiden letzten Arbeiten Ribbert's bespreche, möchte ich an dieser Stelle etwas einschalten, was ich bisher nirgends gut unterbringen konnte: Ich habe mich von Anfang an auf den Standpunkt gestellt, dass bei Carcinomen starke Bindegewebsproliferationen sehr bald eintreten können. Ich gebe daher die Möglichkeit zu, dass ein gegenseitiges Durcheinanderwachsen von Epithel und Bindegewebe sehr bald schon eintritt, und habe daher auch, wie oben wiederholt betont wurde, an den Abbildungen Ribbert's nichts für mich Unerklärliches gefunden. Man könnte vielleicht auch blos an ein Durchwachsen des Epithels durch das neugebildete Bindegewebe denken. Hauser stellt sich in seiner in Virchow's Archiv gegen Ribbert veröffentlichten Arbeit mehr auf letzteren Standpunkt. Er sagt da: „Dieselben“ (nämlich die krebsigen Infiltrate) „können aber auch dadurch zu Stande kommen, dass die epitheliale Wucherung auch in die Spalträume des durch entzündliche Reaction neugebildeten Bindegewebes eindringen. . . . . . Die epitheliale Wucherung entwickelt sich dann stets in der Form schmaler Zellstränge und Zellreihen, welche in die feinsten Gewebsspalten, sowohl des ursprünglich normalen, als auch des später neugebildeten Gewebes eindringen, überall die einzelnen Bindegewebsfasern auseinanderdrängend. . . . . . So entstehen jene merkwürdigen histologischen Bilder, bei welchen man das ganze Gewebe förmlich diffus von der epithelialen Wucherung infiltrirt sieht, und an vielen Stellen, wo die Zellreihen im Querschnitt getroffen wurden, scheinbar einzelne Epithelzellen von einer dünnen Bindegewebshülle umgeben sind. . . . . . Man findet in anderen Fällen diese Bilder stets in den tieferen und peripheren Stellen. . . . . . Die Zellen machen hier oft einen atrophischen Eindruck, so dass es den Anschein

hat, als ob hier die Zellen von dem wuchernden Bindegewebe förmlich erdrückt würden. . . . . . Diese Bilder sieht man am häufigsten bei der Bildung von festerem Gewebe mit Uebergang zu Narbengewebe, also bei Uebergang der krebsigen Wucherung zu scirrhösem Charakter. . . . . . Jedenfalls geht aus diesen Beobachtungen hervor, dass es sich hier um eine Form der epithelialen Wucherung handelt, welche keineswegs das Anfangsstadium der Krebsentwicklung auszeichnet, sondern im Gegentheil gerade bei schon vorgeschritteneren Process in den tieferen Schichten der krebsigen Neubildung häufig zur Beobachtung gelangt." Es ist nun zweifellos eine allgemein bekannte Thatsache, dass man die Ribbert'schen Bilder nicht selten an der Grenze älterer Carcinome und in scirrhösen Krebsen findet. Auch die Verzerrungen der Zellform und ihre scheinbar atrophischen Zustände kann man an diesen Stellen sehr häufig gewahren. Ich getraue mir jedoch nicht, schnurstracks zu behaupten, dass Derartiges in beginnenden Carcinomen nicht vorkommen kann. Allerdings habe ich entsprechende Bilder nur in meinem dritten Falle, welches das älteste der drei Carcinome vorstellte und einen richtigen scirrhösen Charakter trug, beobachten können. Es wäre übrigens — dies soll nur eine Idee sein, mit welcher und für welche ich nichts beweisen will — schliesslich nicht unmöglich, dass Krebse häufiger spontan heilen, als man heute annimmt. Dies könnte zu Stande kommen durch eine prompte, heftige, zu scirrhösen Veränderungen führende Reaction des Bindegewebes und dadurch ermöglichte Entfernung des Carcinoms. Dann müsste man innerhalb des Bindegewebes vielfach verzerrte, atrophisch aussehende Epithelzellen finden können, müsste auf Bilder kommen, welche man nach Hauser gerade an der Grenze vorgeschrittener und scirrhöser Krebse zu sehen gewohnt ist, und welche auf eine Erwürgung des Epithels durch das Bindegewebe schliessen liessen.

Ribbert hat nun neuerdings [1]) an der Hand von 11 untersuchten Carcinomen, bei welchen sich immer tuberculöse Veränderungen gefunden hätten, seine früher aufgestellten Hypothesen von dem primären Bindegewebscharakter der Carcinome zu stützen versucht, indem er in einem Theil der Fälle von Carcinom die Tuberculose als dasjenige Agens betrachtet, welches die von ihm beschriebene und als grundlegend für die Entstehung des Krebses bezeichnete subepitheliale Bindegewebswucherung erzeugt. Die Sache klingt sehr hübsch: Denn wenn die mit Entzündungen einhergehende Tuberculose der Haut Carcinom erzeugen kann, so ist natürlich die Entzündung und Gewebswuche-

1) Carcinom und Tuberculose. Münchener med. Wochenschr. 1894. Nr. 17.

ng das carcinombildende Element — und jetzt geht es flott im ahrwasser der Ribbert'schen Hypothese weiter. Ich will die Frage ır nicht aufrollen, ob denn in Carcinomen nicht Riesenzellen und ı Tuberkelgranulationen erinnernde Bildungen vorkommen können, elche gar nichts mit Tuberculose zu thun haben (Baumgarten ıt meines Wissens denselben Gedanken geäussert, sich dann aber r die tuberculöse Natur dieser Gebilde entscheiden zu können glaubt); ich kann auch nicht entscheiden, ob die Riesenzellen, elche Krückmann[1]) und Dünschmann[2]) in Carcinomen gehen haben, von den Ribbert'schen verschieden waren oder nicht; ı will auch die Untersuchungen Clement's[3]) nicht als gegenweisend gegen Ribbert ansehen, wenn auch jeder Fall, welcher cht für Ribbert spricht, den Theorien dieses Forschers mehr an den nimmt; ich will endlich auf die zum grössten Theil auch heute ch gültigen Thesen von Lubarsch über die Möglichkeiten der mbination von Tuberculose und Carcinom nicht weiter zurückmmen. Ich glaube vielmehr, dass das Folgende genügt, um die bbert'schen Anschauungen als zum Mindesten schwach fundirt erıeinen zu lassen: Obwohl wir über die Aetiologie des Carcinoms ch recht wenig, nach der Richtung der directen Ursache hin sogar gut wie nichts wissen, können wir doch häufig die Bemerkung chen, dass locale Reizungen, besonders chronisch einwirkende, ithelwucherungen erzeugen. Daher sieht man Carcinome speciell Stellen auftreten, welche vielfach Insulten ausgesetzt sind, also in ırzen, im Mundwinkel von Pfeifenrauchern, an der Glans penis, am sseren Muttermund, an der Cardia, überhaupt im ganzen Intestinalctus u. s. w. Welcher Art der Reiz sein muss, um Carcinom ergen zu können, wissen wir nicht; in gewissen Fällen mag derselbe n Bindegewebe aus ausgeübt werden, indem sich in demselben aus end welcher Ursache Entzündungen abspielen. Solches wird man B. annehmen dürfen bei Carcinomen der äusseren Haut, welche sich dem Boden von chronischen Ekzemen, von syphilitischen Ulceionen, vielleicht auch bei solchen, welche sich aus Narben und aus en Magengeschwüren entwickeln. Dass diese Entzündung jedoch ht immer vorhanden sein muss, dürfte nach den am Eingange der beit beschriebenen Beobachtungen nicht zu bezweifeln sein. (Entdungsprocesse im subepithelialen Bindegewebe rufen überhaupt n atypische Epithelwucherung hervor, ohne dass dieselben Carci-

1) Virchow's Archiv. Bd. CXXXVIII. 2) Journal of Pathology. Vol. III.

3) Ueber seltenere Arbeiten der Combination von Krebs und Tuberculose. chow's Archiv. Bd. CXXXIX.

nome sein müssen, und ohne dass man die Entstehung à la Ribber zu erklären hätte. Dies ist der Fall z. B. bei Verlängerung der Ep thelzapfen in chronischen Ekzemen, über subepithelialen Geschwülste und Anderen. Auch Drüsen können in dieser Weise in die Tie dringen, wie dies Hauser von normalen Darmdrüsen in der Tunic muscularis angiebt, und ich selbst in dem Falle von glandulärer Hype trophie der Uterindrüsen sah.) Wenn aber ein Krebs ohne Entzü dung und Bindegewebswucherung entstehen kann, so hat man kei Berechtigung anzunehmen, dass in denjenigen Fällen, wo sich Carc nome in chronisch entzündetem Gewebe entwickeln, die Entzündu in anderem ursächlichen Zusammenhang mit dem Carcinom als dem einer einfachen Reizung steht, und braucht nicht auf die Ri bert'schen Erklärungsversuche zurückzugreifen. Nun noch ein Schritt weiter! Wenn aber schon gewöhnliche Entzündungen im Stan sind, das Entstehen von Krebsen zu begünstigen, ohne dass man d Ribbert'schen Theorien anhängen muss, so liegt nichts im We dasselbe auch von den sich in ursprünglich tuberculösen Geweben e wickelnden Carcinomen zu glauben. Auch hier giebt die Tube culose nur den Reiz ab; die Absprengung der Epithe zellen durch Bindegewebszellen ist hier so wenig b wiesen wie in den anderen Fällen. Dass nun die Tubercul thatsächlich auf die benachbarten Gewebe einen zur Proliferati specifischer Gewebselemente führenden Reiz höchster Heftigkeit aus lösen im Stande ist, dieses zu erfahren, braucht man noch gar ni die Carcinomfälle im Lupussaale einer Hautklinik heranzuziehen; v schlagender ist als Beweis die (ziemlich seltene) Mammatubercul zu verwerthen, bei welcher das eigentliche tuberculöse Gewebe s in den Hintergrund tritt gegenüber den mächtigen, an Sarkom, be Carcinom erinnernden Wucherungen der Drüsenacini und des int acinösen Gewebes. Man ist bei Betrachtung eines derartigen Bil wirklich oft in Zweifel, ob man es mit einer Tuberculose oder ein beginnenden Neoplasma zu thun hat. — Ich kann also Ribb wohl zugeben, dass die Tuberculose die spätere E stehung eines Carcinoms in dem tuberculösen Bezir begünstigt, indem sie vielleicht einen ganz besond starken Reiz ausübt, oder — wenn man so will — e Art „Disposition" schafft für die leichtere Entwicklu des directen Carcinomerregers; ich kann jedoch in Ribbert'schen Arbeit über „Tuberculose und Carcino nichts finden, was seinen Ansichten über die Entsteh der Krebse irgend welche Stütze verleihen würde.

Vor Kurzem erschien Ribbert mit einer neuen Arbeit[1]) auf dem Plane, um seinen Ansichten neue Stützen zuzuführen. In derselben sucht er den Beweis zu führen, dass sämmtliche Geschwülste durch Lostrennung von Gewebszellen aus ihrem organischen Zusammenhange durch Wachsthumsvorgänge entstünden. Die einmal losgetrennten Zellen befänden sich ausserhalb des ihnen zugehörigen Platzes auch ausserhalb des zügelnden Einflusses, welchen die zusammengehörigen Zellgruppen auf jede einzelne ausüben, die normale „Gewebsspannung" sei aufgehoben, und sie könnten daher ganz nach Wunsch wachsen und Tumoren bilden. Was intrauterin möglich sei, sei auch extrauterin möglich. Auch hier würden Gewebstheile, d. h. einzelne Zellen, aus ihrem organischen Zusammenhange abgesprengt (z. B. bei Carcinomen durch Bindegewebe) und könnten nun Geschwülste bilden.

Zum Beweise für seine Carcinomentwicklungshypothese bringt Ribbert hier neue, zwar äusserst interessante und geistreiche, aber auch vollkommen unbewiesene Hypothesen über Geschwulstentwicklung. Ich behalte mir vor, auf diese Arbeit eigens noch einmal einzugehen, wenn mir nicht eine berufenere Feder in diesem Bestreben zuvorkommt. Für heute muss ich mich begnügen, zu erklären, dass für die hier zunächst interessirende Frage der Carcinomentstehung die Arbeit Ribbert's keine neuen nicht hypothetisch basirten Beweise bringt.

Gegen die Hauser'sche Arbeit wendet sich Ribbert schon in einer Nachschrift dieses Aufsatzes, ganz besonders ausführlich jedoch in einer während der Drucklegung meiner Arbeit erschienenen Entgegnung.[2]) Professor Ribbert behauptet, dass die Hauser'schen Beobachtungen gegen ihn nicht beweisend seien, indem dessen Untersuchungen sich nicht über beginnende Krebse erstrecken, sondern über solche, welche schon längere Zeit begonnen haben, indem hier bereits Leisten und Stränge in der Submucosa vorhanden seien. An solchen Carcinomen könne man aber nichts mehr studiren, da das einmal ausgebildete Carcinom nicht dadurch in die Breite wachse, dass am Rande immer neue, bis dahin normale Epithelien in die Tiefe eindringen, sondern so, dass die Wucherung der Krebszellen ausser nach unten auch seitlich tief unter das unveränderte Epithel und von hier aus nach aufwärts gegen das letztere erfolge, welches dadurch schliesslich vernichtet werde. Hierbei würden sich diese Krebsstränge so innig mit den interpapillären Epithelzapfen vereinigen, dass man irrthümlich an eine

1) Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 1—4.

2) Ribbert, Ueber Histogenese und Wachsthum des Carcinoms. Virchow's Archiv. Bd. CXLI. Heft 1.

von diesen Zapfen ausgegangene Carcinomwucherung denken könn Bei den Drüsenkrebsen der Schleimhaut könnten die in die Nachba schaft gewucherten Krebsschläuche Langerhans'sche Bilder vo täuschen; die eigentlichen Drüsen würden grösstentheils durch Atrophi zum Schwund gebracht; indem sich Krebsschläuche an solche Drüse reste anlehnten, könnten sie das Bild einer carcinomatös werdende Drüse zeigen; oder ein Krebsschlauch erreiche die Oberfläche d Schleimhaut, bezw. der benachbarten äusseren Haut, die Epitheldeck und seine oberflächlichen Zelllager würden sich abstossen und w hätten eine Pseudodrüse vor uns. Die Hauser'sche Abbildung s also keine carcinomatös umgewandelte Drüse im Sinne Langerhans sondern sei entstanden durch aus der Nachbarschaft vorgedrungen krebsige Infiltration. Die Lehre Hansemann's von der Specifit der Zelle, vom Altruismus und der Anaplasie sei durch die Entdeckun dass atypische Kerntheilungen nicht blos in Carcinomen vorkomme ihrer wichtigsten Stütze beraubt.

Ich muss zunächst zugeben, dass ich Ribbert's Beschreibunge der Art, wie sich altes und neues Epithel, alte und neue Drüsen ve einigen können, skeptisch gegenüber stand und geglaubt habe, da Professor Ribbert sich irgendwie getäuscht habe. Als ich jedo auf dieses hin die vielen mir zu Gebote stehenden Präparate der ve schiedensten Krebse einer genauen Durchmusterung unterwarf, konnt ich bald mich von der vollkommenen Richtigkeit d Ribbert'schen Angaben überzeugen. Ferner hat Ribbe vollkommen Recht, wenn er behauptet, dass ein ausgebildetes Ca cinom sich in der Regel nicht dadurch ausbreite, dass am Rande imm neue, bis dahin gesunde Drüsen oder Epithelien erkranken, sonde in der von ihm behaupteten Weise; und es ist nur eine Bestätigun meiner Ansicht, wenn Ribbert behauptet, dass es nach Allem u möglich ist, an ausgebildeten Carcinomen die Histogenese festzustelle

Was ist aber ein ausgebildetes Carcinom? Diese Frage wird ma verschieden beantworten, je nachdem man sich für oder gegen Rib bert stellt. Ist das Carcinom eine primäre Bindegewebserkrankun dann ist zwar die Anwesenheit von einzelnen subepithelialen Kreb schläuchen kein Beweis, dass man es mit einem fortgeschritten Carcinom zu thun hat, aber immerhin muss nach dieser Richtung hi der Verdacht wachgerufen werden. Ist aber das Carcinom eine pr märe Epithel-, bezw. Drüsenveränderung, dann sagen natürlich e paar Schläuche gar nicht viel und beweisen gar nichts, wenn etw Bindegewebsveränderungen vollkommen fehlen. So ist es in meine ersten Falle. Mag man ferner eine Anschauung über die Entstehu

er Krebse haben, welche man wolle, so muss man doch annehmen, ass die Carcinomentwicklung nicht überall zu ganz gleicher Zeit in em betreffenden Bezirke einsetzt und gleichmässig weiter schreitet, ondern es wird auch ein beginnendes Carcinom schon sehr bald tellen zeigen, wo der Process schon weiter gediehen ist, und andere, o er noch in der Entstehung begriffen ist; an solchen Stellen wird an dann submucöse Schläuche finden können, während sich an anren Stellen das Epithel erst zu verändern anfängt. Ein ganz besnders klarer Fall ist in dieser Beziehung das schon angerührte asencarcinom: Im Centrum, offenbar dem ältesten Theile der Gehwulst, finden sich hier schon Schläuche; in der Peripherie dagegen ginnt überall der Krebs. — Eine andere Frage ist dann die, ob ich späterhin, nachdem einmal die ganze ursprüngliche Krebsanlage richtigen Krebs sich umgewandelt hat, die weitere Breitenausdehng durch immer neue Einsenkung ursprünglich normaler Epithelien d Drüsen stattfinden könne. So schön und richtig ich die Ribrt'schen Beobachtungen halte, so können sie meiner Ansicht nach ch nicht genügen, um die bisher geltenden gut fundirten Ansichten vollkommen irrig hinstellen zu dürfen. Es kommen sicher beide nge neben einander vor. — Die Grenze des beginnenden und des twickelten Krebses zu ziehen, halte ich für einen Anhänger Ribrt's ausserordentlich schwer. Ribbert selbst schildert ein (drittes) ppencarcinom, welches in seinen mittleren Partien noch eiter vorgeschrittenen Bau als das vorige hatte, in den ndpartien aber entsprechende (entsprechend: im Sinne ibbert's) Verhältnisse zeigte (Virchow's Archiv. Bd. CXXXV. 438). S. 458 heisst es von demselben Carcinom: „Ich sehe in seinen ttleren Theilen im Bindegewebe eine Anzahl rundlicher, rangförmiger oder polymorpher Alveolen, die aber nicht harf begrenzt sind", und S. 459: „So sehen wir die scheinbar oder rklich isolirt in der Tiefe liegenden Epithelhaufen des dritten Lippenrcinoms . . . . ." Ich bin weit davon entfernt, einem so ausgezeichten Beobachter wie Ribbert etwa Oberflächlichkeit vorwerfen zu llen, und bin jeder Zeit gern bereit, mich belehren zu lassen, dass h mich geirrt habe; ich kann die Sache jedoch nicht anders verhen, als dass Ribbert hier selbst (und mit vollkommenem Recht!) Carcinom zum Studium benutzt hat, welches nach seiner Ansicht in „beginnendes" Carcinom mehr ist. Der Schritt von dem, was er, zu dem, was Hauser gethan hat, ist dann nur mehr ein sehr einer. — Die Hauser'sche Abbildung besteht meiner Ansicht nach t derselben Beweiskraft da, ob man Hansemann's Theorie der

Krebsentwicklung annimmt oder nicht. — Was Ribbert in seiner Entgegnung Tafel V, Fig. 9 abbildet, ist doch grundverschieden von der Hauser'schen Abbildung. Hier der allmähliche, ruhige Uebergang von Drüsenepithel in Carcinom, dort eine offenbare Verdrängung der normalen Epithelien durch hineingewucherte Krebszellen; hier keine passiven Form- und Lageveränderungen der normalen Epithelien, dort solche sehr deutlich ausgesprochen; hier der innigste Zusammenhang der beiden Epithelarten, dort so gut wie keiner. Man vergleiche nur die beiden Abbildungen und man wird einen so auffallenden Unterschied finden, dass sich derselbe durch die verschiedenen Epithelarten im Ribbert'schen Falle allein nicht erklären lässt.

Auf Grund dieser Abhandlung wird man allerdings nicht behaupten dürfen, dass Carcinome in keinem Falle so entstehen können, wie es Ribbert will. Im Gegentheil, ich möchte glauben, dass die Entwicklung von Krebsen in Warzen, in alten Narben, heilenden Magengeschwüren, also lauter Fällen, wo eine Durcheinanderwerfung von Epithel und Bindegewebe, ein Losreissen der Epithelzellen durch die Zellen der Narbe nahe liegt, viel hat, was sich mit den Ribbert'schen Anschauungen sehr gut vertragen würde. Ich halte es, so lange wir noch nichts Genaueres über die Ursache der Carcinome wissen, nicht für unmöglich, dass — ceteris paribus — einmal ein Carcinom in dieser und ein anderes Mal in der von jenem Forscher angegebenen Weise entstünde. Ich glaube aber andererseits auch den unumstösslichen Beweis geliefert zu haben, dass Carcinome sich auch entwickeln können, bei welchen die Bindegewebsveränderungen nicht das Primäre sind; ja, ich möchte es sogar als höchst unwahrscheinlich bezeichnen, dass in einem grösseren Procentsatz der Fälle die Entwicklung im Sinne Ribbert's stattfindet.

Ich schliesse daher mit den Sätzen:

Das Carcinom kann sich ohne vorausgehende Veränderung des subepithelialen bezw. submucösen Gewebes entwickeln. Die letzte Ursache des Krebses ist noch unbekannt. Das Gleiche gilt bezüglich der Frage, ob ein Carcinom ohne vorausgehende Reizung des betreffenden Gebietes sich entwickeln kann. Sicher können dagegen Carcinome durch die verschiedenartigsten Reize entstehen, darunter auch den Entzündungsreiz. Ein solcher Entzündungsreiz ist auch die Tuberculose. Der Ribbert'sche Erklärungsversuch über die Entstehung der Krebse ist für den grössten Theil der Carcinome sicher unwahrscheinlich. Das von ihm bisher zu Gunsten seiner Anschauung Angeführte ist nicht beweisend.

Berlin, im Mai 1895.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1. Bei schwacher Vergrösserung betrachtetes Stück eines Blasencarcinoms. Ich habe dieses Bild, obwohl gerade an dieser Stelle eine Verzerrung des sonst ganz ebenen Präparates im Alkohol zu Stande gekommen war, deshalb gewählt, weil es die Epitheleinsenkungen gleich an vier Häufchen erkennen lässt. Das Epithel der Blasenschleimhaut ist fast überall abgestossen.

e Epithelzapfen; *g* Gefässe.

Fig. 2. Beginnendes Carcinom. Rechts und links der Uebergang in anscheinend normale Schleimhaut. Hier wie in Fig. 1 ist das Ausweichen der Bindegewebsfasern sehr schön zu sehen.

c Carcinom; *n* normales Blasenepithel; *l* Leukocyt.

Fig. 3. In der subepithelialen Schicht der Blase befindliche Carcinomnester. Einzelne Leukocyten.

e normales Blasenepithel; *c* Krebszapfen, zum Theil ausgefallen; *l* Leukocyt.

Fig. 4. Schnitt aus dem Uteruscarcinom.

a) mit Flimmerepithel ausgekleidete erweiterte Drüsen;
b) mit zweifach geschichtetem Cylinderepithel erweiterte Drüse;
c) Krebsalveolen.

Fig. 5. Schnitt durch den grössten der drei Darmtumoren.

n Krebsnester; *T* Tumor; *Km* Krebsmetastasen in und unter die Ringmusculatur (*r*); *l* Längsmuskellager; *zsum* zellig infiltrirte Mucosa und Submucosa; *c* Stelle der carcinomatösen Umwandlung der auf den Tumor hinaufkletternden Schleimhautdrüsen.

Da die Zeichnungen Dilettantenarbeit sind, bitte ich sie nachsichtig beurtheilen zu wollen.
